

Dürge, Michael

Disbui. Mainz QU

1988



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554422_0024

Aus der Neurochirurgischen Klinik der
Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz

(Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Schürmann)

ULTRAHOHE DEXAMETHASONDOSEN
BEIM KÄTELÄSION INDUZIERTEN
HIRNÖDEM DER RATTE

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Michael Dörge
aus Kassel

Mainz 1987

Dekan: Prof. Dr. med. M. Thelen

1. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Meinig, Frankfurt

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Schürmann, Mainz

Tag der Promotion: 10. Februar 1988

Meinen Eltern
und
Anni
gewidmet

Meinen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. G. Meinig aussprechen, der mit diesem sehr klar umrissenen Thema und vielen Unterstützungen diese Arbeit ermöglichte.

Besonders dankbar bin ich Herrn Dr. med. K. Deisenroth, der im Rahmen seiner Dissertation mit seinen wertvollen Entwicklungen in Material und Methode und durch seine Ergebnisse letztendlich die Fragestellung vorbestimmte. Darüber hinaus waren Substanzbeschaffung und Analyse der Testsubstanzen und intensive Unterstützung bei vielen statistischen Fragen von wesentlicher Bedeutung.

Dank sagen möchte ich auch Herrn A. Khalifa, der bei der gesamten Durchführung des Versuchs ganz wesentlich zum Gelingen des Projektes beitrug.

1	<u>E i n l e i t u n g</u>	1
2	<u>M a t e r i a l u n d M e t h o d e</u>	3
2.1	Versuchstiere	3
2.2	Dexamethason	3
2.3	Planung und Abwicklung	6
2.4	Technik	9
2.5	Auswertung	9
2.6	Statistik	10
3	<u>E r g e b n i s s e</u>	11
3.1	Rahmenbedingungen Tiermaterial	12
3.2	Ödemkenngrößen	16
3.3	Elektrolyte	19
4	<u>D i s k u s s i o n</u>	23
4.1	Rahmenbedingungen Tiermaterial verglichen mit niedrigeren Dosen	23
4.2	Ödemkenngrößen verglichen mit niedrigeren Dosen	27
4.3	Elektrolyte verglichen mit niedrigeren Dosen	30
4.4	Statistische Untersuchungen	35
4.5	Vergleich zu Literatur mit ähnlich ultrahohen Dosen	38
4.6	Schlußfolgerungen	41
5	<u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	43
6	<u>L i t e r a t u r</u>	44

1 E i n l e i t u n g

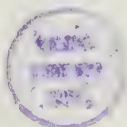
Im Jahre 1948 wurde von Philip Hench die Therapie mit Glucocorticoiden in die Medizin eingeführt (36, 41, 42, 49). Die Behandlung wurde mit niedrigen Dosen von "Cortison" - einem synthetischen Produkt des körpereigenen Hormons - vorgenommen. Die Euphorie war groß; es wurde sehr schnell versucht, sehr viele Indikationen (vom Rheuma bis hin zu verschiedenen Blutkrankheiten) mit diesem Hormon therapeutisch zugänglich zu machen.

Sehr schnell verstand man empirisch die Dosisabhängigkeit der Wirkungen und es wurde bei nach wie vor therapierefraktären Erkrankungen erstmals 1959 eine Art kurzfristige Hochdosis(Pulse-)therapie versucht (6, 19): Bei schweren Blutkrankheiten wurden etwa äquipotente Glucocorticoiddosen von bis zu 5 g Cortison, 2 g Hydrocortison bzw. 1 g Prednison empfohlen. Man fand damals schon heraus, daß bei den hohen Dosen "im Vergleich zu den mittleren Dosen die Nebenwirkungen im allgemeinen nicht stärker sind (6)". Kurze Zeit später (1960) wurden im gleichen Indikationsgebiet der Hämatologie je nach Diagnose exakte prognostische und therapeutische Richtlinien angegeben, in denen auch kürzerfristige hochdosierte Glucocorticoidstöße enthalten waren (7).

Die Therapie des Hirnödems mit Hormon enthaltenden Nebennierenrindenextrakten wurde erstmals 1933 erwähnt (23, 33). Mit zunächst konventionellen Dosen wurden hauptsächlich in den 70er Jahren die verschiedenen Hirnödemsursachen (Hirntumor, Hirnabszess, Apoplexie und Schädel-Hirn-Trauma) untersucht (4, 13, 20, 21, 27, 34, 45, 50, 52, 55, 58, 59, 60, 61, 72).

Zu den 80er Jahren hin erkannte man auch beim Hirnödem sowohl die Dosis- als auch die Zeitabhängigkeit der Cortisongaben - meist Dexamethason (18, 23, 24, 29, 32, 47, 48).

Zur Zeit steht in Diskussion, daß nur ein sehr frühzeitiger, durchaus kurzfristiger (5, 8, 11, 26, 40) sowie hochdosierter Cortisoneinsatz nur bei mittleren Schweregraden des Traumas einen positiven Wirkungsnachweis erbringen kann (5, 8, 9, 11, 26, 31, 39, 40). Unterschiedliche Ergebnisse aus Tierversuchen und klinischen Untersuchungen zum Thema Schädel-Hirn-Trauma deuten darauf hin (10, 14, 18, 21, 23, 27, 28, 35, 45, 47, 48, 51, 52, 66, 67, 68).



Aufgrund dieser Kenntnislage wurde ein interessanter Tierversuch unternommen, der die Wirkung verschiedener

- Dexamethasondosen: 20 / 100 / 500 mg

untersuchte und eine entsprechende dosisabhängige

- Hirnödemreduktion um: 1/4, 1/3, 1/2

nach Kälteläsion der Ratte belegt (15). Spekulativ (auf rein mathematischer Ebene) wurde entsprechend dieses Versuchs für noch höhere Dexamethasondosen (ultrahohe Dosis = 2500 mg Dexamethason) eine weitere Wirkungssteigerung in Form einer Ödemreduktion um 2/3 in Aussicht gestellt (15).

Demgegenüber steht jedoch Literatur, die bei Anwendung solcher ultrahoher Dosen im Gegensatz zur bisher üblichen Hochdosierung klar einen Wirkungsverlust beschreibt (1, 2, 16, 17, 31, 38, 53, 70). Diese wieder nachlassende Wirkung ultrahoher Cortisondosen wurde sogar an Modellen ganz verschiedener Indikationen ermittelt:

- Septischer Schock (16, 17, 38)

- Hämorrhagischer Schock (1, 2, 53, 70)

- Schädel-Hirn-Trauma (31).

Aus all dem entwickelte sich die Fragestellung: Läßt sich am viel verwandten Modell der Kälteläsion (3, 12, 15, 22, 37, 44, 46, 62, 63, 65) für ultrahohe Cortisondosen eine nochmals gesteigerte Ödemreduktion nachweisen oder sind dieser Wirkungssteigerung entsprechend anderer Untersuchungen Grenzen gesetzt?

Es lag nahe und war dann erklärte Absicht, alle Rahmenbedingungen wie bei (15) zu wählen. Aufgrund des vorgegebenen Faktors "5" von 20 - 100 - 500 mg Dexamethason in den Untersuchungen von (15) wurde als ultrahohe Dosis 2500 mg ausgewählt. Somit war die Möglichkeit eines direkten Vergleichs mit der Dosis-Wirkungsbeziehung 20 / 100 / 500 mg gegeben.

2 Material und Methode

Das Modell dieses Tierversuchs sollte möglichst identisch mit dem des Autors (15) sein. Nur so sind die eigenen Ergebnisse der ultrahohen Dexamethasongaben (2500 mg) mit niedrigeren Dosen (20 - 500 mg) vergleichbar.

Ebenso galt es, für gleichmäßige Grund- und Rahmenbedingungen zu sorgen. Im Einzelnen konnte dies realisiert werden: Für die eigenen Untersuchungen wird dieser Schluß in den Ergebnissen dargelegt; für den Vergleich mit (15) in der Diskussion.

2.1 Versuchstiere

Alle Versuchstiere waren Ratten des Stammes "EMD: Wi-AF/Han (SPF)" der Firma E. Merck, Darmstadt. Zur verwechslungsfreien Markierung wurden mit einer "Kofferdamm-Lochzange" (Instrument aus der Zahnmedizin) nach einem bestimmten System Löcher oder Kerben in das Ohr eingestanz (15, 30).

2.2 Dexamethason

Ebenso wie bei den übrigen Grundbedingungen wurden auch für das Corticoid zu (15) identische Rahmenbedingungen geschaffen. Die Dexamethasonlösungen wurden aus einer 10 ml-Fortecortin 100 mg-Monoampulle (E. Merck, Darmstadt) hergestellt und mit isotonischer Kochsalzlösung (Fresenius AG, Bad Homburg) verdünnt.

Entsprechend einer Humandosis von 2500 mg Dexamethason mußten die Cortisonlösungen eine Konzentration von 3,571 mg/ml, bezogen auf 100 g KG der Ratte haben.

Wegen des Gehaltes der Fortecortin-Mono-Ampullen von 104,2% wurden 41,2 ml dieser Ampullenlösung in ein 100 ml Kölbchen mit der Meßpipette gegeben und mit isotonischer Kochsalzlösung bis zur Marke aufgefüllt. Dies entspricht einem Dexamethasongehalt von 3,571 mg/ml. Die hergestellten Lösungen wurden dann per High-Pressure-Liquid-Chromatographie (HPLC) auf ihren Gehalt hin überprüft. Dazu wurden 0,1 ml mit der Spritze entnommen und auf 5 ml mit dem HPLC-Fließmittel aufgefüllt. Diese verdünnte Lösung wurde dann per HPLC gemessen (Abb. 1 und 2).

Die Lösungen wurden nun zweimal über ein 0,2 µm Filter der Firma Sartorius (SM 11 107) filtriert.

Alle Glasgeräte, die für die Herstellung der Lösungen benötigt wurden, kamen vorher 1 Stunde in den Trockenschrank und wurden bei 180°C pyrogenfrei gemacht.

Der Umrechnungsfaktor Na-Salz/freier Alkohol beträgt 1,3157.

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen zwei Chromatogramme der Dexamethasonlösungen einer Serie bei Herstellung und eine Woche später. Als Bezugsstandard für die HPLC-Untersuchung wurde folgender Standard verwendet: Dexamethason-21-o-phosphat Dinatriumsalz K 763 894 (E. Merck, Darmstadt).

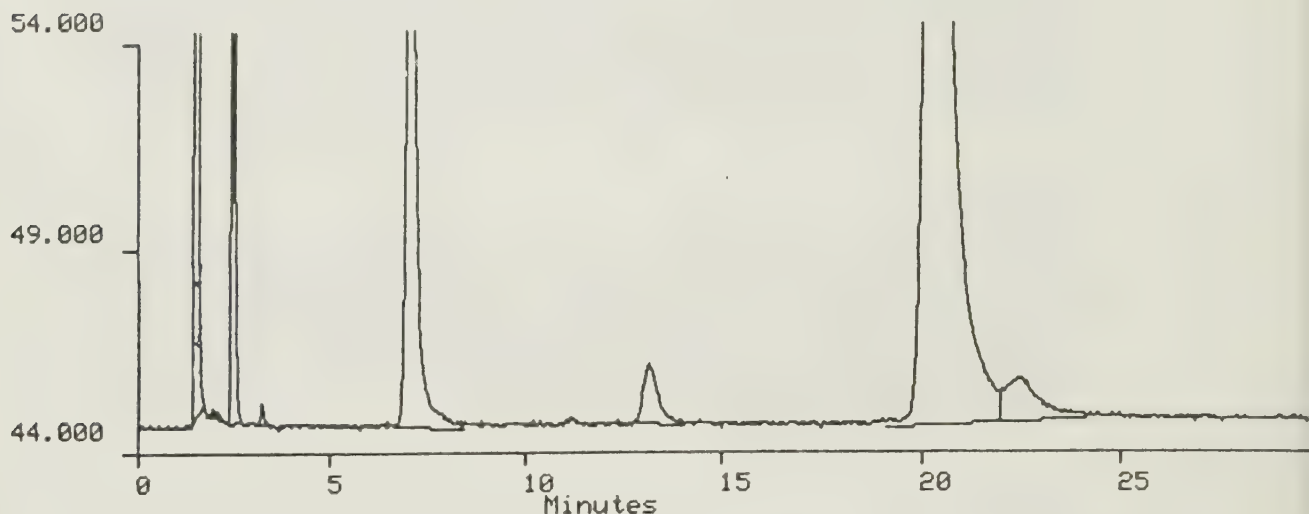


Abb. 1: Chromatogramm Serie 9: 3,571 mg Dexamethason/ml bei Herstellung

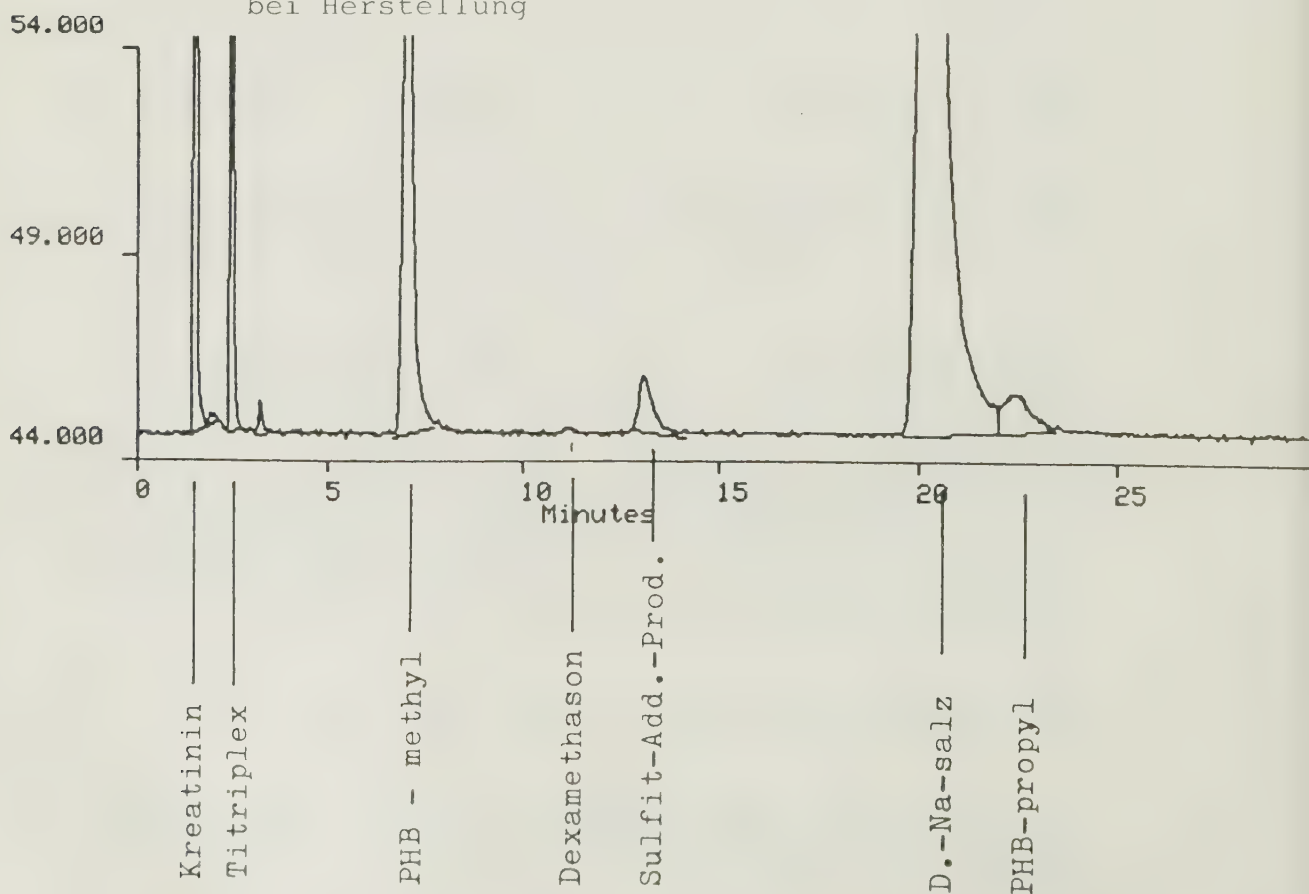


Abb. 2: Chromatogramm Serie 9: 3,571 mg Dexamethason/ml nach 7 Tagen

Den genauen Gehalt bei Herstellung und die hohe Stabilität nach ca. 1 Woche für beide Serien belegen die Tabellen 1 und 2:

Herstellung

Soll-geh. Na-salz (mg/ml)	Ist-geh. Na-salz (mg/ml)	Soll-geh. Dexameth. (mg/ml)	Ist-geh. Dexameth. (mg/ml)	MW Dexameth. (mg/ml)	(%) vom Soll-geh.	(%) MW
4.698	4.658	3.571	3.540		99,1	
				3.535		99,0
4.698	4.645	3.571	3.530		98,9	

nach 7 Tagen

4.698	4.650	3.571	3.534		99,0	
				3.539		99,1
4.698	4.662	3.571	3.543		99,2	

Tab. 1: Herstellung und Stabilität für Serie 9

Herstellung

Soll-geh. Na-salz (mg/ml)	Ist-geh. Na-salz (mg/ml)	Soll-geh. Dexameth. (mg/ml)	Ist-geh. Dexameth. (mg/ml)	MW Dexameth. (mg/ml)	(%) vom Soll-geh.	(%) MW
4.698	4.790	3.571	3.640		101,9	
				3.618		101,3
4.698	4.731	3.571	3.596		100,7	

nach 9 Tagen

4.698	4.795	3.571	3.644		102,1	
				3.627		101,6
4.698	4.749	3.571	3.609		101,1	

Tab. 2: Herstellung und Stabilität für Serie 10

Ergebnis der HPLC-Untersuchungen:

- Die Lösungen enthielten 99,0 bzw. 101,3% der Sollkonzentration der ultrahohen Dexamethasonlösung: 3,571 mg/ml.
- 7 bzw. 9 Tage nach Herstellung waren die Lösungen gemäß HPLC-Messung im Gehalt unverändert (99,1 bzw. 101,6%).
- Freies Dexamethason (Alkohol) lag in allen Fällen unter 0,1%; das stimmt mit den Stabilitätsuntersuchungen für die Dexamethasonlösung "hohe Dosis (500 mg/0,714 mg/ml)" (15) überein.

2.3 Planung und Abwicklung

Die Planung orientierte sich an der Fragestellung: Läßt sich durch Steigerung der Cortisondosis eine vermehrte antiödematöse Wirkung erzielen? - und an der Notwendigkeit, die Ergebnisse der ultrahohen Dexamethasondosis (2500 mg) mit denen niedrigerer Dosen (20 / 100 / 500 mg) direkt vergleichen zu können. Entsprechend wurden alle Rahmenbedingungen wie bei (15) gewählt:

Es wurde eine Humandosis von 2500 mg Dexamethason (Faktor 5 zu 500 mg) auf die Ratte entsprechend umgerechnet (3,571 mg/ml/100 g KG Ratte) und 24 Stunden vor, 12 Stunden vor, während und 12 Stunden nach der Kälte-läsion den Ratten intraperitoneal verabreicht.

Zur Kontrolle der Rahmenbedingungen für einen Null- und 100%-Wert sind Leer- und Kontrolltiere eingeplant worden. Die Leertiere bekamen weder eine Schädigung noch eine Therapie; die Kontrolltiere erhielten zwar eine Schädigung mittels Kälteläsion, wurden jedoch nicht mit Cortison behandelt (15).

Abbildung 3 zeigt einen Abwicklungsplan, der den Ablauf je Serie beschreibt. Angaben über Zeit, Dosis, Narkose, Käfignummer u.s.w. sind exakt vorgegeben.

Ebenso wurden in einem Prüfplan (Abbildung 4) alle Daten für jedes Tier festgehalten. Basis- und Läsionsdaten, verschiedene Gewichte bis hin zu Werten der Elektrolytbestimmung (Na, K) wurden hier eingetragen. Aufgezeigt in Abb. 4 sind die Daten eines Tieres, das wegen eines zusätzlichen subduralen Hämatoms auf der nicht traumatisierten Seite vorzeitig getötet und ausgeschlachtet werden mußte (siehe Seite 11: Ergebnisse).

Tierversuch: Ultrahohe Dexamethasondosis: Zeit- und Dosenplan									
Stunde 0		3. Cortisongabe (Uhrzeit) – Dienstag –			Kälteläsion (Uhrzeit) – Dienstag –		Stunde 0		
– 12 Std.		2 Cortisongabe (Uhrzeit) – Dienstag –					+ 12 Std.		
Käfig I	Tier 1	1 Cortisongabe (Uhrzeit) – Montag –					4 Cortisongabe (Uhrzeit) – Mittwoch –		
	Tier 2	Leertiere (keine Läsion, keine Therapie)	NaCl* 12 00	NaCl* 0 00	NaCl* 12 00	Nark	NaCl* 0 00	12 00	Töten, Entnahme, Wiegen usw. (Uhrzeit) – Mittwoch –
Käfig II	Tier 3	Kontrolle (Läsion, keine Therapie)	NaCl* 12 30	NaCl* 0 30	NaCl* 12 30	Nark	NaCl* 0 30	12 30	isoton. NaCl*: 1 ml/100 g KG Ratte Nark.: Chloralhydratnarkose: 1 ml/100 g KG Ratte
	Tier 4		NaCl* 13 00	NaCl* 1 00	NaCl* 13 00	Nark	NaCl* 1 00	13 00	Serien 9 und 10 mit Dexamethason in mg/ml/100 g KG Ratte
	Tier 5		NaCl* 13 30	NaCl* 1 30	NaCl* 13 30	Nark	NaCl* 1 30	13 30	
Käfig III	Tier 6		NaCl* 14 00	NaCl* 2 00	NaCl* 14 00	Nark	NaCl* 2 00	14 00	9 Dex.
	Tier 7		14 30	2 30	14 30	Nark	2 30	14 30	10 Dex.
	Tier 8		15 00	3 00	15 00	Nark	3 00	15 00	3.571
Käfig IV	Tier 9	Läsion, Ultrahohe Dexamethason Dosis (entspricht 2500 mg Dexamethason am Menschen)	15 30	3 30	15 30	Nark	3 30	15 30	3.571
	Tier 10		16 00	4 00	16 00	Nark	4 00	16 00	3.571
	Tier 11		16 30	4 30	16 30	Nark	4 30	16 30	3.571
Käfig V	Tier 12		17 00	5 00	17 00	Nark	5 00	17 00	3.571
	Tier 13		17 30	5 30	17 30	Nark	5 30	17 30	3.571
	Tier 14		18 00	6 00	18 00	Nark	6 00	18 00	3.571
	Tier 15		18 30	6 30	18 30	Nark	6 30	18 30	3.571
			19 00	7 00	19 00	Nark	7 00	19 00	3.571

Abb. 3: Abwicklungsplan

Prüfbogen für Rattenversuche: Ultrahohe Dexamethason-Dosis

35252V008

Proben-Nr/Glas-Nr: 10 09 - 12 14 01 Wochen-Nr: 12 Käfig-Nr: 4
(Serien-Nr) - (Tier Nr)

Geschlecht: männl. ☐ 1 weibl. ☒ 2 17 Gewicht (g): 18 2110

☐ 1 Leer, 1ml NaCl/100g KG

☐ 2 Kontrolle 1ml NaCl/100g KG

☒ 6 22 Ultrahohe Dosis: 3,571 mg/100g KG



- 1. ~~NaCl~~/Cortisongabe: 2,1 ml Uhrzeit: 17:30 Datum: 16:3:87

- 2. ~~NaCl~~/Cortisongabe: 2,1 ml Uhrzeit: 5:30 Datum: 17:3:87

- 3. ~~NaCl~~/Cortisongabe: 2,1 ml Uhrzeit: 17:45 Datum: 17:3:87

Narkose: 1ml Chl.hd/100g KG: 2,1 ml

Kälteläsion: Einfahrtiefe (mm) 23 2,0 Zeit (m:s) 25 1:00 re ☐ 1 li ☒ 2 28

Bemerkungen:

- 4. ~~NaCl~~/Cortisongabe: 2,1 ml Uhrzeit: 5:30 Datum: 18:3:87

- Toten. Entnahme, Wiegen: Uhrzeit: 14:00 Datum: 18:3:87

Ödemzone li. weggefressen, subd. Hämatom re., Tötung 3,5 Std.

Bemerkungen: früher wegen extrem schlechtem Allgemeinzustand.

29

rechts Läsion links Spalten 1-14 doppeln 15 02

Gewicht Glas+Probe (g) 17 12,07700 31 12,29209

Gewicht Glas (g) 24 11,51760 38 11,58947

Feuchtgewicht (g) 0,55940 0,70262 Schwellung(%) 25,60

Gewicht Glas+Probe (g) 45 11,63401 52 11,73741

Gewicht Glas (g) 11,51760 11,58947

Trockengewicht (g) 0,11641 0,14794 Differenz(%) 27,08

Wassergehalt (%) 79,19020 78,94452 Differenz(%) -0,246

komp. Feuchtgew. (g) 0,63516 0,62775 komp. Schw (%) -1,17

Einwaage (mg Trg.) 59 66,30 69 62,64

Ext. K (mval/l) 63 2,91 73 2,80

Ext. Na (mval/l) 66 103 76 091

2.4 Technik

Auch die technische Durchführung wurde absolut identisch mit den Untersuchungen von (15) abgewickelt. Die Fixierung des Kopfes und die Durchführung der Läsion erfolgten stereotaktisch. Die Narkosen der Tiere wurden ebenfalls mit Äther und Chloralhydrat (E. Merck, Darmstadt) durchgeführt, die Tötung mittels kardialer Punktion. Die Kälte wurde mit Trockeneis und Aceton erzeugt (15, 57). Die 7 mm große Trepanation wurde an gleicher Stelle im Os parietale 1 - 1,5 mm hinter der Sutura coronalis und lateral der Sutura sagittalis angelegt.

Ebenso waren die Läsionsbedingungen (Einfahrtiefe 2 mm, Läsionsdauer 60 Sekunden, Stempeltemperatur ca. - 69°C) mit den Untersuchungen von (15) identisch.

24 Stunden nach der Kälteläsion wurden die Tiere getötet, die Hirne entnommen, geteilt und gewogen (Feuchtgewichte (Fg.)) und nach 48-stündiger Trocknung der Hirnhälften deren Trockengewichte (Trg.) bestimmt.

Aus den zermörserten Trockenhirnhälften wurden nach Kaltveraschung die Elektrolytgehalte Natrium und Kalium flammenfotometrisch bestimmt und im Prüfplan (Abb. 4) festgehalten.

2.5 Auswertung

Die Auswertung wurde mit den gleichen Rechenoperationen vorgenommen wie bei (15):

Differenz Trockengewicht:

$$\text{Diff-Trg (\%)} = \frac{\text{Trg}_{\text{gr.}} - \text{Trg}_{\text{kl.}}}{\text{Trg}_{\text{kl.}}} \times 100$$

Wassergehalt:

$$W_{\text{tr./n.tr. (\%)}} = \frac{\text{Fg}_{\text{tr./n.tr.}} - \text{Trg}_{\text{tr./n.tr.}}}{\text{Fg}_{\text{tr./n.tr.}}} \times 100$$

Kompensiertes Feuchtgewicht:

$$\text{komp. Fg}_{\text{tr./n.tr. (g)}} = \frac{\frac{1}{2} (\text{Trg}_{\text{tr.}} + \text{Trg}_{\text{n.tr.}})}{W_{\text{tr./n.tr.}}} \times 100$$

Kompensierte Schwellung:

$$\text{komp. Schw (\%)} = \frac{W_{\text{tr.}} - W_{\text{n.tr.}}}{100 - W_{\text{tr.}}} \times 100$$

Relativer Natrium-/Kaliumwert:

$$\text{Rel. Na/K (\%)} = \frac{\text{Na/K}_{\text{tr.}} \times 100}{\text{Na/K}_{\text{n.tr.}}}$$

Im Fall einer unterschiedlichen Ausgangslage - abzulesen bei den Leertieren des jeweiligen Parameters (Ödemkenngröße/Absolute Natriumwerte/Absolute Kaliumwerte) - zwischen den eigenen Untersuchungen und denen von (15) wurde diese Differenz bei den eigenen Daten zur besseren Vergleichbarkeit entsprechend angepaßt.

2.6 Statistik

Alle Daten werden nach der modifizierten Boxplot-Darstellung dargelegt (15, 54, 69). Wie in den Untersuchungen von (15) wurde eine logarithmische Dosisskala gewählt. In Fortführung dieser Skala steht 15 für die ultrahohe 2500 mg Dexamethasondosierung.

Die Überprüfung der Annahme eines linearen Zusammenhangs zwischen der logarithmierten Dosis und der jeweiligen Zielgröße erfolgte jeweils mit einem varianzanalytischen Linearitätstest (64). Dabei erhaltene p-Werte unter 0,05 belegen, daß die vorliegenden Daten gegen die Annahme eines logarithmisch-linearen Modells sprechen.

Aufgrund der Ergebnisse des Linearitätstests wurde auf weitere Analysen im logarithmisch-linearen Modell verzichtet.

Die ultrahohe Dosis wurde für verschiedene Wirkparameter mittels t-Test mit anderen Dosierungen verglichen.

Der Grad des linearen Zusammenhangs zwischen den betrachteten Ödem- und Elektrolytkenngrößen wurde mit linearen Regressionsanalysen untersucht und die Steigerung der Regressionsgeraden und der Regressionskoeffizient unter den üblichen Annahmen zweiseitig gegen 0 getestet.

3 E r g e b n i s s e

Insgesamt sind 27 Tiere innerhalb von 2 Serien (Serien 9 und 10) in die eigenen Untersuchungen eingegangen:

- 4 Leertiere
- 6 Kontrolltiere und
- 17 ultrahohe 2500 mg Dexamethasontiere.

Nicht verwertbar waren 3 Tiere aus der Dexamethasongruppe:

- 2 Tiere starben bei der ersten Chloralhydratnarkose,
- 1 Tier entwickelte auf der nicht lädierten Seite ein Hämatom (Abb. 5). Im Prüfplan (Abb. 4, Seite 8) sind die Daten dieses Tieres dokumentiert. Hierin ist ersichtlich, daß die Ödemkenngrößen durch die linksseitige Läsion und das rechtsseitige subdurale Hämatom etwa gleich groß sind. Darüber hinaus mußte dieses Tier 3,5 Stunden früher als geplant wegen schlechtem Allgemeinzustand getötet werden. Der Ausschluß dieses Tieres ist somit gerechtfertigt.



Abb. 5: Ausgeschlossenes Tier: Kälteläsion links, subdurales Hämatom rechts

3.1 Rahmenbedingungen Tiermaterial

Die gleichmäßigen Grundbedingungen des eigenen Versuchs zeigen sich an ausgeglichenen Verhältnissen hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Läsionsverteilung auf die rechten bzw. linken Hirnhälften und Gewichtsverteilung (Abbildungen 6 bis 8):

	Leertiere	Kontrollen	Dexamethason u-hohe Dosis
Tierzahl N	4	6	17
weiblich (w)	2	3	8
männlich (m)	2	3	9

Tab. 3: Geschlechtsverteilung (Anzahl)

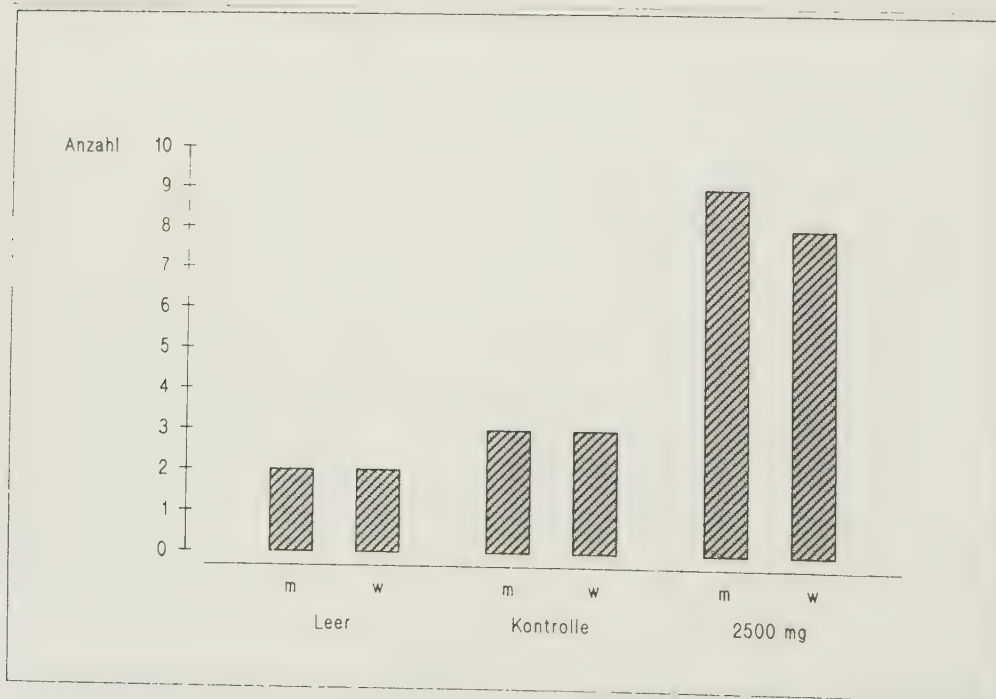


Abb. 6: Geschlechtsverteilung (Anzahl)

	Leertiere	Kontrollen	Dexamethason u-hohe Dosis
Tierzahl N	4	6	17
Läsion rechts (re)	0	3	9
Läsion links (li)	0	3	8

Tab. 4: Läsionsverteilung auf die rechten bzw.
linken Hirnhälften (Anzahl)

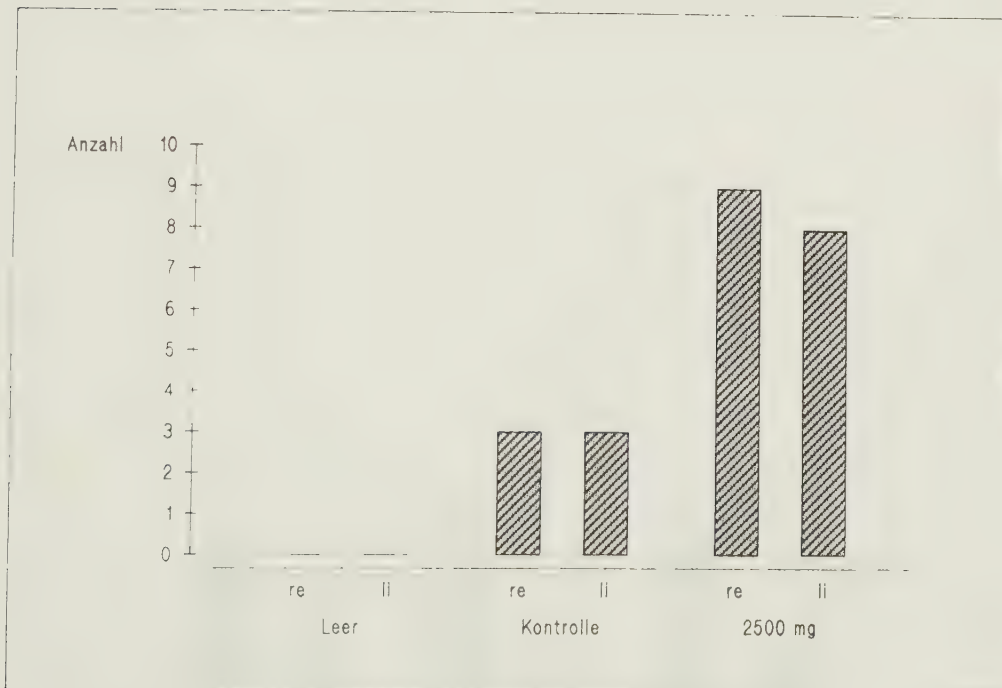


Abb. 7: Läsionsverteilung auf die rechten bzw.
linken Hirnhälften (Anzahl)

Somit kann für diesen Versuch von sehr gleichmäßigen Grundbedingungen ausgegangen werden (Abbildungen 6 bis 8).

	Leertiere	Kontrollen	Dexamethason u-hohe Dosis
Tierzahl N	4	6	17
Mittelwert	232,5	231,7	226,5
Standard- abweichung	26,30	20,41	15,79
kleinster Wert	210	210	200
1. Quartilwert	210,0	210,0	210,0
Medianwert	230,0	235,0	230,0
3. Quartilwert	257,5	250,0	240,0
größter Wert	260	250	250

Tab. 5: Gewichtsverteilung (g)

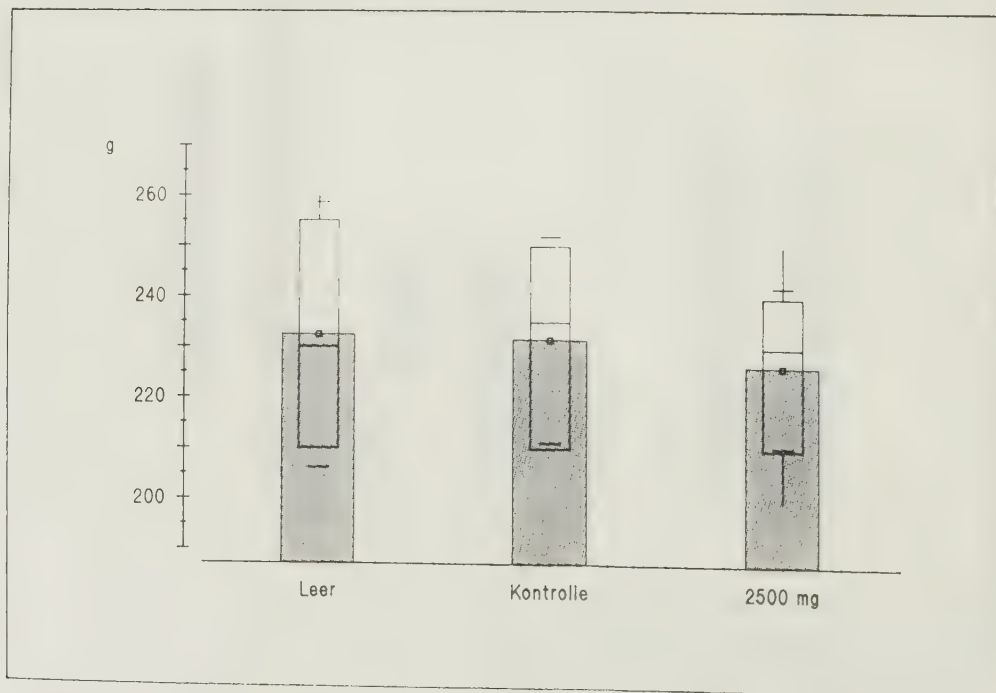


Abb. 8: Gewichtsverteilung (g)

Darüber hinaus ist festzustellen, daß aufgetretene Schnittfehler bei der mittigen Trennung der Gehirne in Maßen blieben bzw. bei der Gehirnentnahme keine nennenswerten Gewebsstücke verloren gingen. Diese Fehler unterscheiden sich nicht auffällig in den einzelnen Untersuchungsgruppen, wie Tabelle 6 und Abbildung 9 der "Differenz Trockengewicht" beweisen. Sie bleiben im Durchschnitt unter 10% (Mittel- und Medianwerte Tabelle 6). In den folgenden Ödemkenngrößen fällt dieser Schnittfehler nicht ins Gewicht; er ist kompensiert (15).

	Leertiere	Kontrollen	Dexamethason u-hohe Dosis
Tierzahl N	4	6	17
Mittelwert	8,931	6,588	6,675
Standard- abweichung	3,9732	7,8454	4,7228
kleinster Wert	3,38	0,60	0,65
1. Quartilwert	4,884	1,261	1,884
Medianwert	9,781	2,436	7,471
3. Quartilwert	12,129	14,589	9,516
größter Wert	12,78	19,68	16,80

Tab. 6: Differenz Trockengewicht (%)

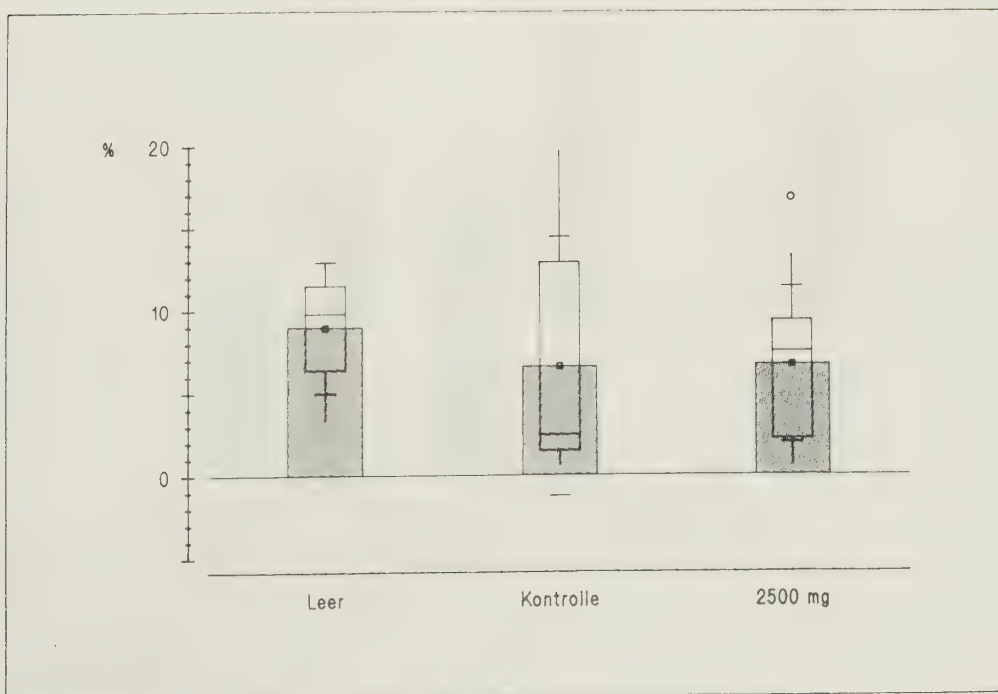


Abb. 9: Differenz Trockengewicht (%)

3.2 Ödemkenngrößen

Das Ausmaß des Ödems und die Reduktion durch eine ultrahohe Dosis von 2500 mg Dexamethason werden in den folgenden 3 Ödemkenngrößen dargestellt (Abb. 10 bis 12):

	Leertiere	Kontrollen	Dexamethason u-hohe Dosis
Tierzahl N	4	6	17
Mittelwert	0,060	2,867	2,095
Standard- abweichung	0,0644	0,6106	0,5337
kleinster Wert	- 0,01	2,07	1,19
1. Quartilwert	- 0,001	2,344	1,455
Medianwert	0,058	2,824	2,287
3. Quartilwert	0,123	3,388	2,546
größter Wert	0,13	3,80	2,63
Ödemreduktion (%)	von	100,00	auf: 73,07

Tab. 7: Differenz Wassergehalt (%)

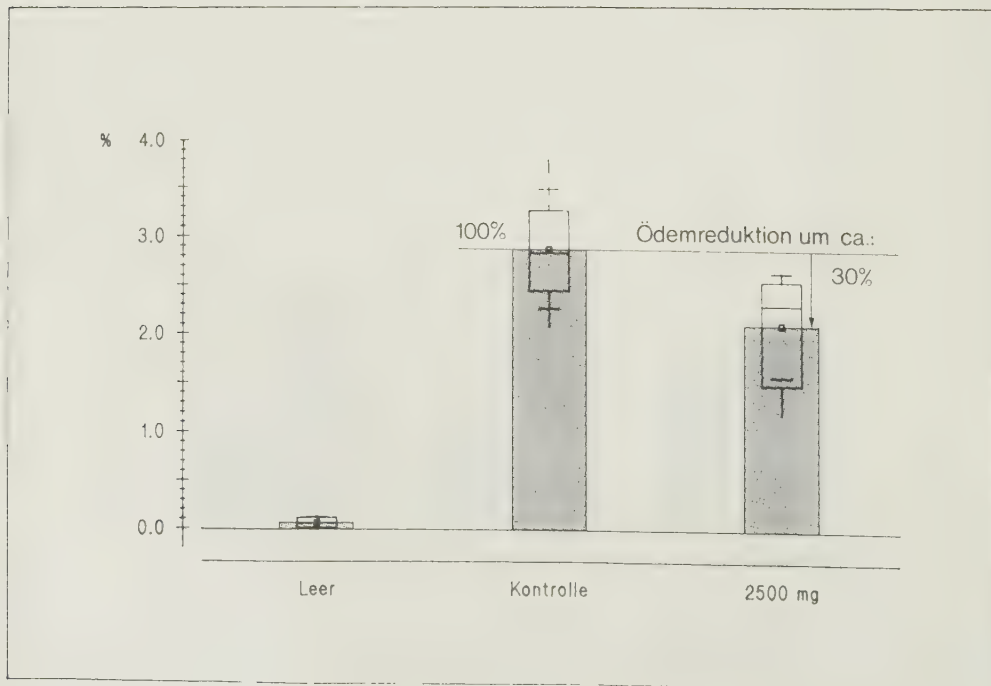


Abb. 10: Differenz Wassergehalt (%)

		leertiere	Kontrollen	Dexamethason u-hohe Dosis
Tierzahl N	n.tr.	4	6	17
	tr.	4	6	17
Mittelwert	n.tr.	684,268	666,172	669,119
	tr.	686,210	770,471	740,461
Standard- abweichung	n.tr.	7,5498	35,6819	37,3112
	tr.	9,1287	48,6457	35,0972
kleinster Wert	n.tr.	678,54	619,87	608,25
	tr.	678,95	716,60	680,32
1. Quar- tilwert	n.tr.	678,731	633,931	637,635
	tr.	679,553	728,231	716,119
Medianwert	n.tr.	681,781	662,628	660,329
	tr.	683,247	760,554	737,722
3. Quar- tilwert	n.tr.	692,291	702,144	706,367
	tr.	695,830	817,528	767,119
größter Wert	n.tr.	694,97	715,64	729,81
	tr.	699,40	844,46	807,39

Tab. 8: Absolute kompensierte Feuchtgewichte (mg)
(nicht-/traumatisierte Hemisphäre)

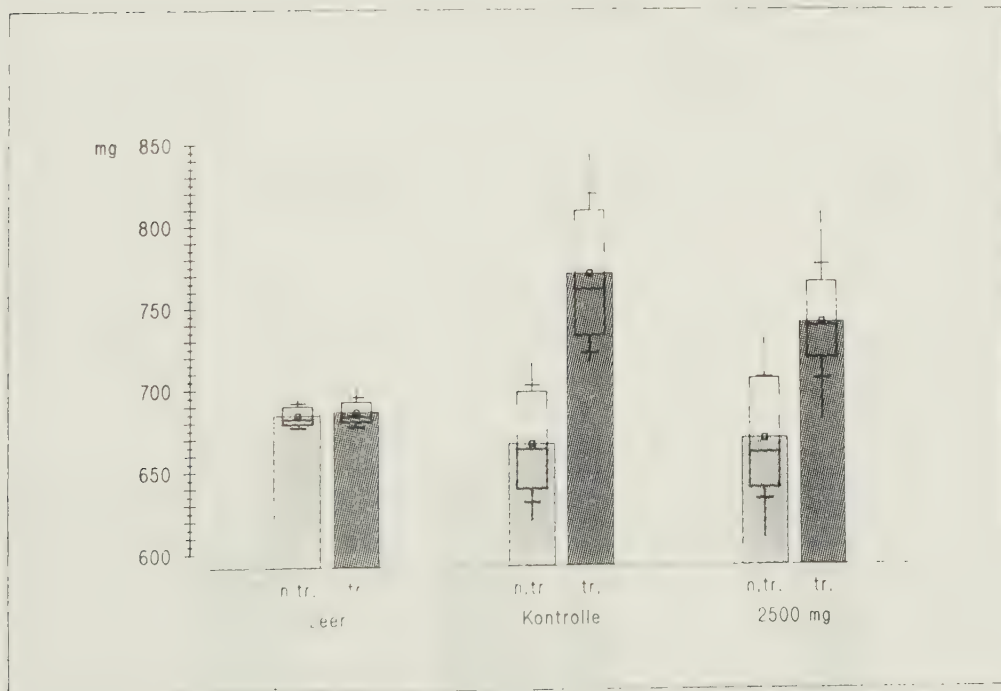


Abb. 11: Absolute kompensierte Feuchtgewichte (mg)
(nicht-/traumatisierte Hemisphäre)

Alle Ödemkenngrößen zeigen nach der Kälteläsion eine deutliche Zunahme des Ödems: Bei der Differenz Wassergehalt um fast 3%, bei der kompensierten Schwellung um mehr als 15% (Mittelwerte der Kontrollen in den Abb. 10 und 12). 2500 mg Dexamethason reduzieren das Ödem um ca. 30% (Abb. 10 bis 12).

	Leertiere	Kontrollen	Dexamethason u-hohe Dosis
Tierzahl N	4	6	17
Mittelwert	0,282	15,659	10,746
Standard- abweichung	0,3051	3,8684	2,9713
kleinster Wert	- 0,05	10,86	5,75
1. Quartilwert	- 0,006	12,468	7,121
Medianwert	0,271	15,122	11,849
3. Quartilwert	0,582	18,961	13,148
größter Wert	0,64	21,84	13,83
Ödemreduktion (%)	von	100,00 auf:	68,63

Tab. 9: Kompensierte Schwellung (%)

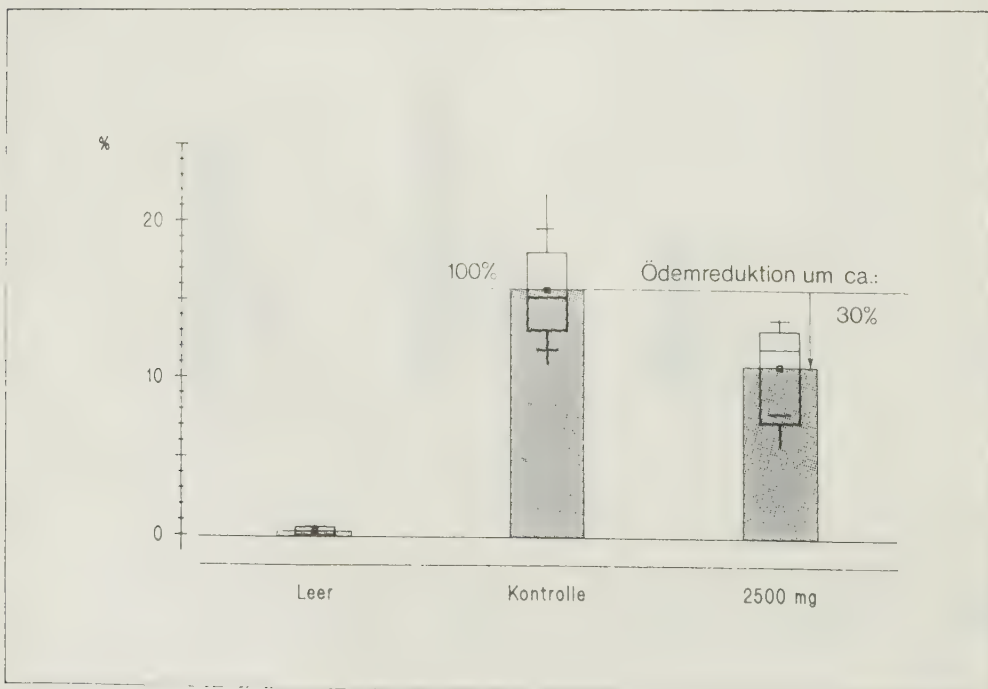


Abb. 12: Kompensierte Schwellung (%)

3.3 Elektrolyte: Natrium und Kalium

Die absoluten Natriumwerte (Abb. 13) zeigen in der Kontrollgruppe eine deutliche Zunahme durch die Kälte-läsion. 2500 mg Dexamethason reduzieren diese erhöhten Natriumwerte nur geringfügig; auffällig ist die gleichermaßen gegebene Reduktion der Natriumwerte auch auf der nicht traumatisierten Seite (Abb. 13).

		Leertiere	Kontrollen	Dexamethason u-hohe Dosis
Tierzahl N	n.tr.	4	6	17
	tr.	4	6	17
Mittelwert	n.tr.	133,298	144,038	124,704
	tr.	131,709	213,027	193,117
Standard- abweichung	n.tr.	5,4122	12,9078	11,3726
	tr.	8,0260	9,7820	17,6320
kleinster Wert	n.tr.	125,46	130,35	111,43
	tr.	123,75	197,31	160,91
1. Quar- tilwert	n.tr.	127,582	132,890	114,652
	tr.	124,294	205,116	181,986
Medianwert	n.tr.	135,299	142,109	120,690
	tr.	131,747	214,568	193,919
3. Quar- tilwert	n.tr.	137,013	153,841	133,667
	tr.	139,085	220,849	202,008
größter Wert	n.tr.	137,14	166,20	146,46
	tr.	139,59	224,30	242,28

Tab. 10: Absolute Natriumwerte (mval/kg Trg.)
(nicht-/traumatisierte Hemisphäre)

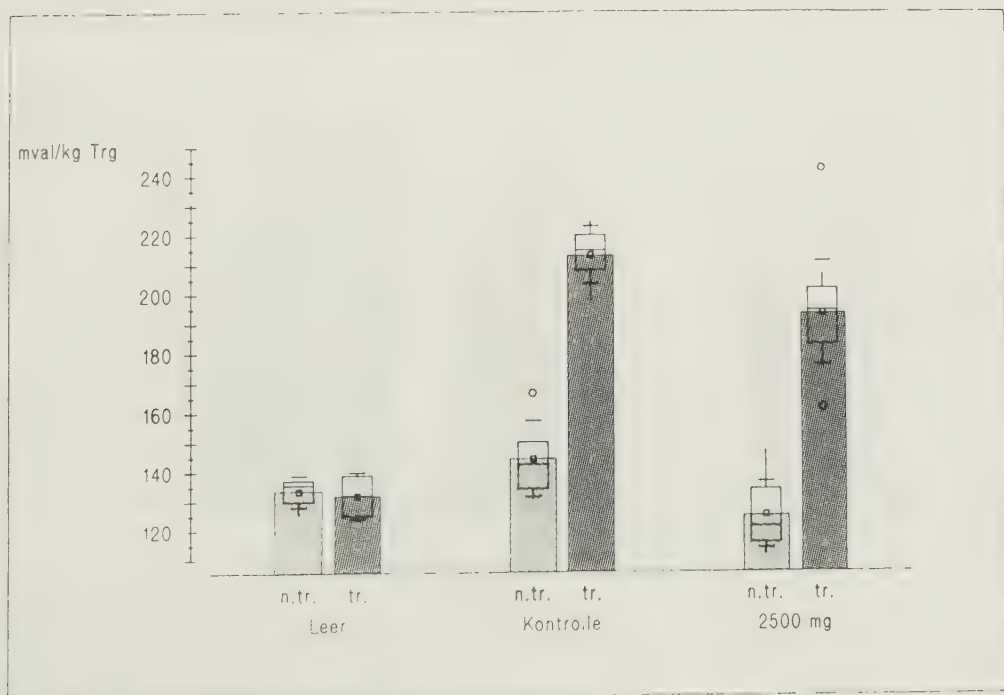


Abb. 13: Absolute Natriumwerte (mval/kg Trg.)
(nicht-/traumatisierte Hemisphäre)

Die relativen Natriumwerte werden durch die Kälteläsion um ca. 50% erhöht. Ein nennenswerter Einfluß, besonders eine Erniedrigung, kann unter 2500 mg Dexamethason nicht beobachtet werden (Abb. 14). Die in Abb. 14 vermeintliche geringfügige Erhöhung der relativen Natriumwerte unter 2500 mg ist mit der Senkung des Gesamtniveaus auch auf der nicht traumatisierten Seite (Abb. 13) erklärbar. Die echten Werte für das Natrium sind am besten in Abb. 13 abzulesen.

	Leertiere	Kontrollen	Dexamethason u-hohe Dosis
Tierzahl N	4	6	17
Mittelwert	98,865	148,952	155,105
Standard- abweichung	5,8238	15,8694	8,8911
kleinster Wert	90,57	126,91	140,88
1. Quartilwert	93,004	134,381	150,807
Medianwert	100,344	151,028	153,891
3. Quartilwert	103,246	159,866	160,418
größter Wert	104,20	172,08	174,25

Tab. 11: Relative Natriumwerte (%)

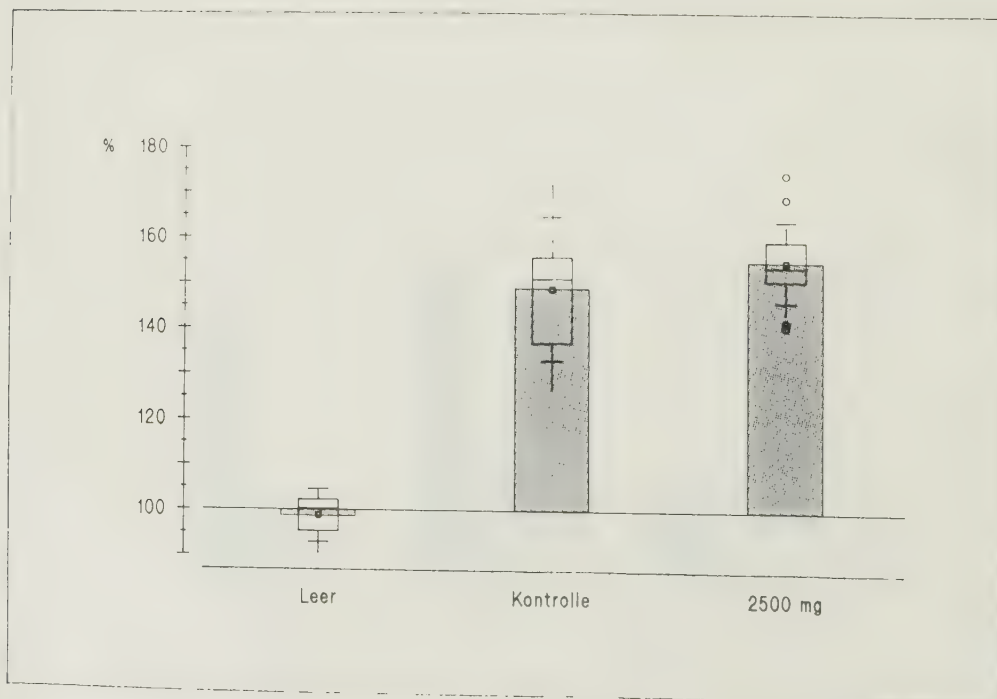


Abb. 14: Relative Natriumwerte (%)

Läsionsbedingt (tr.) zeigt sich bei den Kontrolltieren eine deutliche Absenkung der Kaliumwerte. 2500 mg verbessern diese Situation nicht - im Gegenteil, es fallen sogar auf der nicht traumatisierten Seite die Kaliumwerte unter das Niveau der Kontrolltiere hinaus ab, während sie sich bei den Kontrolltieren (n.tr.) nur geringfügig verändern (Abb. 15).

		Leertiere	Kontrollen	Dexamethason u-hohe Dosis
Tierzahl N	n.tr.	4	6	17
	tr.	4	6	17
Mittelwert	n.tr.	260,289	253,311	231,606
	tr.	260,006	217,262	206,479
Standard- abweichung	n.tr.	7,9110	9,8183	14,3171
	tr.	3,7333	8,1945	16,1842
kleinster Wert	n.tr.	249,73	234,99	213,64
	tr.	255,72	208,44	181,22
1. Quar- tilwert	n.tr.	252,431	248,267	215,384
	tr.	256,341	211,211	192,236
Medianwert	n.tr.	261,287	254,397	236,056
	tr.	260,199	214,715	205,429
3. Quar- tilwert	n.tr.	267,148	261,167	246,980
	tr.	263,479	224,718	219,803
größter Wert	n.tr.	268,85	262,75	249,42
	tr.	263,91	230,92	240,77

Tab. 12: Absolute Kaliumwerte (mval/kg Trg.)
(nicht-/traumatisierte Hemisphäre)

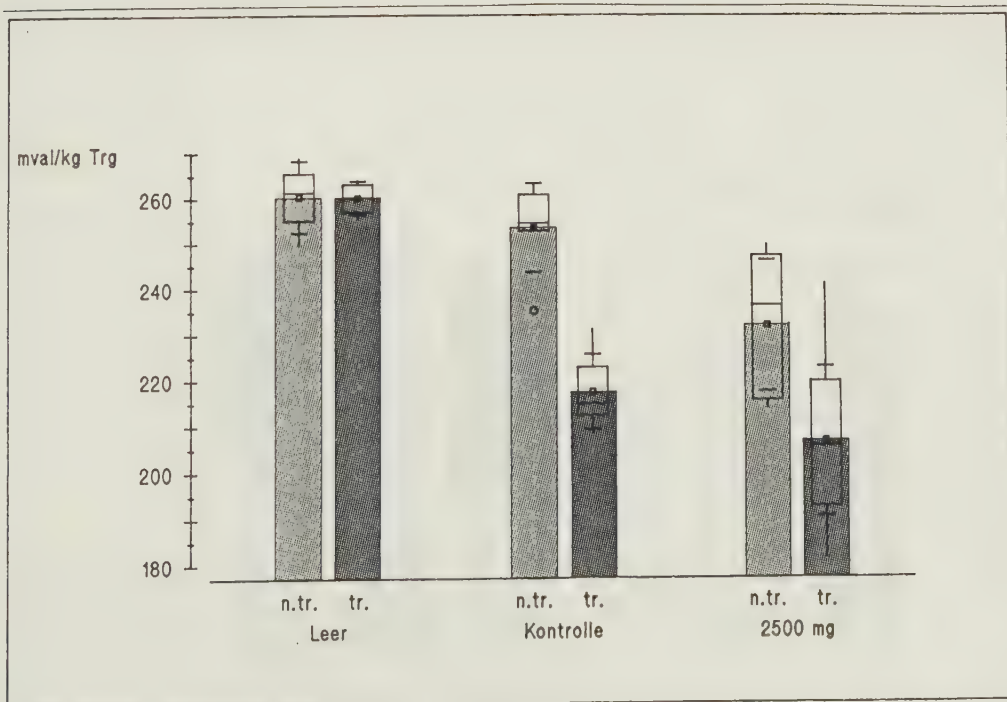


Abb. 15: Absolute Kaliumwerte (mval/kg Trg.)
(nicht-/traumatisierte Hemisphäre)

Die vermeintliche Verbesserung der Kaliumwerte durch 2500 mg Dexamethason bei den relativen Kaliumwerten (Abb. 16) ist nicht gegeben. Sie ist durch das Abfallen der Werte auf der nicht traumatisierten Seite erklärbar (Abb. 15). Insgesamt muß von einer weiteren Verschlechterung der Kaliumwerte durch die ultrahohe Dosis Dexamethason ausgegangen werden (Abb. 15).

	Leertiere	Kontrollen	Dexamethason u-hohe Dosis
Tierzahl N	4	6	17
Mittelwert	99,933	85,876	89,119
Standard- abweichung	1,9725	4,5864	3,4324
kleinster Wert	98,16	79,33	82,95
1. Quartilwert	98,257	82,524	86,908
Medianwert	99,587	85,041	88,660
3. Quartilwert	101,956	91,001	91,178
größter Wert	102,39	91,39	97,48

Tab. 13: Relative Kaliumwerte (%)

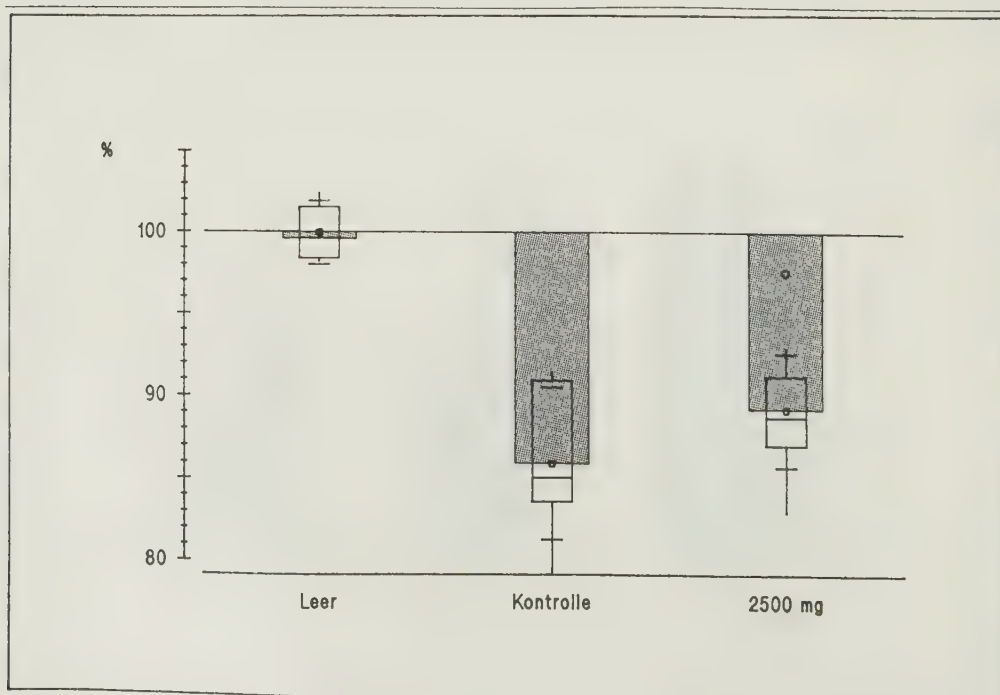


Abb. 16: Relative Kaliumwerte (%)

4 D i s k u s s i o n

Eine sinnvolle Beurteilung der eigenen Ergebnisse erfordert den Vergleich mit niedrigeren Dexamethason-dosen. Es war erklärte Absicht, alle Versuchsbedingungen identisch mit denen von (15) zu gewährleisten. Daher ist der Vergleich der eigenen Ergebnisse (2500 mg) mit den niedrigeren Dexamethason-dosen (Dosis-Wirkungs-beziehung 20 / 100 / 500 mg) gerechtfertigt und von besonderem Wert (Kapitel 4.1 - 4.3).

4.1 Rahmenbedingungen Tiermaterial verglichen mit niedrigeren Dosen

Zunächst kann festgestellt werden, daß die gleichmäßigen Grundbedingungen des eigenen Versuchs mit denen von (15) vergleichbar sind. Hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Läsionsverteilung auf die rechten bzw. linken Hirnhälften und Gewichtsverteilung konnten praktisch identische Bedingungen geschaffen werden (Abb. 17 bis 19):

	Leer- tiere	Kon- trollen	20 mg Dexameth.	100 mg Dexameth.	500 mg Dexameth.	2500 mg Dexameth.
Tierzahl N	14	20	14	14	14	17
weiblich (w)	7	10	7	6	7	8
männlich (m)	7	10	7	8	7	9

Tab. 14: Geschlechtsverteilung (Anzahl)

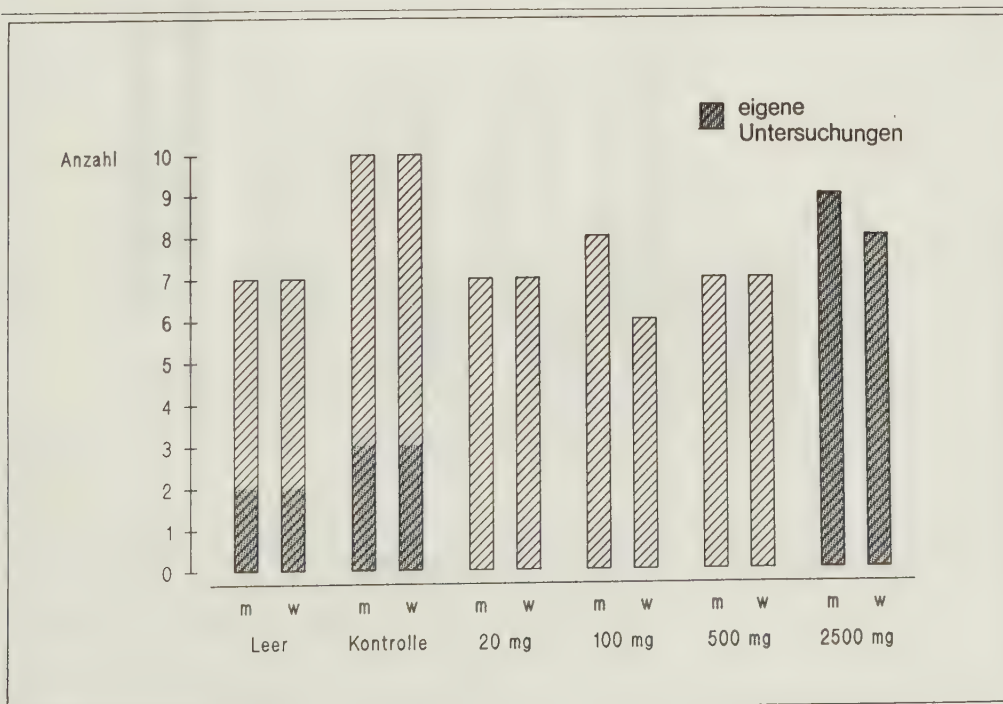


Abb. 17: Geschlechtsverteilung (Anzahl)

	Leer- tiere	Kon- trollen	20 mg Dexameth.	100 mg Dexameth.	500 mg Dexameth.	2500 mg Dexameth.
Tierzahl N	14	20	14	14	14	17
Läsion rechts (re)	0	11	7	7	7	9
Läsion links (li)	0	9	7	7	7	8

Tab. 15: Läsionsverteilung auf die rechten bzw. linken Hirnhälften (Anzahl)

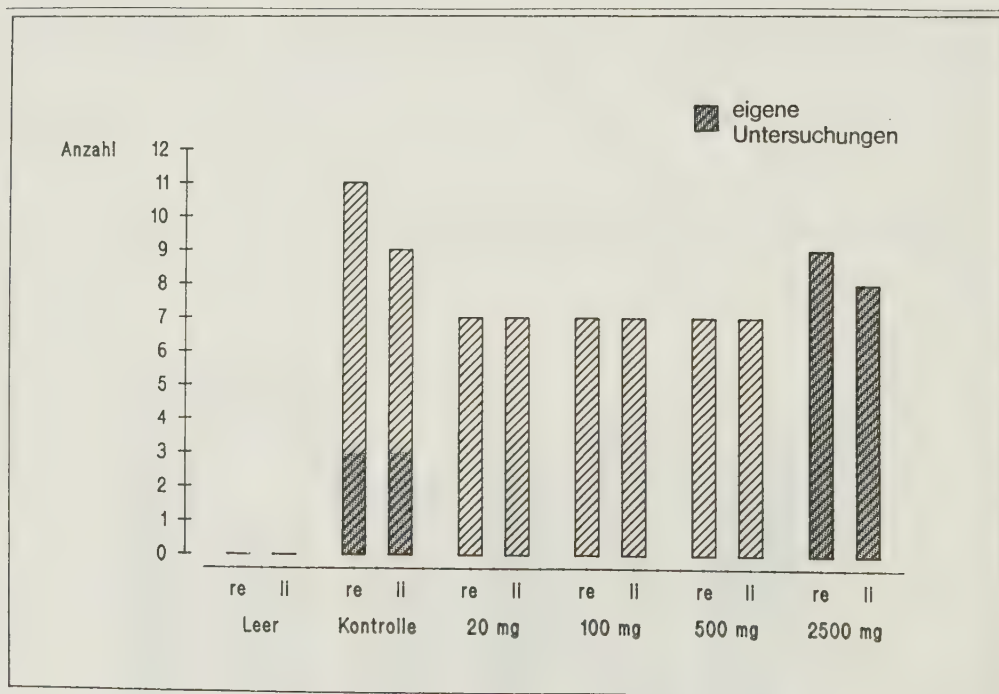


Abb. 18: Läsionsverteilung auf die rechten bzw. linken Hirnhälften (Anzahl)

	Leertiere	Kontrollen	20 mg Dexameth.	100 mg Dexameth.	500 mg Dexameth.	2500 mg Dexameth.
Tierzahl N	14	20	14	14	14	17
Mittelwert	233,6	227,5	227,1	224,3	223,6	226,5
Standardabweichung	28,98	17,73	19,78	20,65	17,37	15,79
kleinster Wert	200	200	200	200	190	200
1. Quartilwert	210,0	210,0	210,0	207,5	210,0	210,0
Medianwert	225,0	225,0	225,0	220,0	225,0	230,0
3. Quartilwert	252,5	250,0	242,5	240,0	232,5	240,0
größter Wert	310	250	260	260	250	250

Tab. 16: Gewichtsverteilung (g)

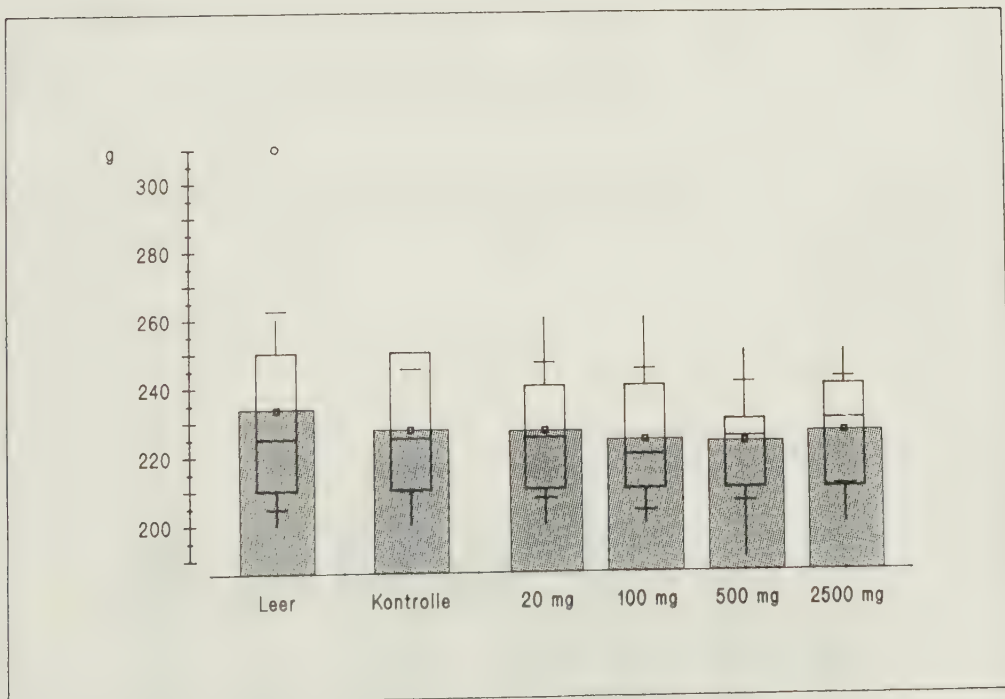


Abb. 19: Gewichtsverteilung (g)

Ebenso kann demonstriert werden, daß die Differenzen der Trockengewichte (Maß für Schnittfehler bzw. Gewebsverlust bei Hirnentnahme) mit denen der Untersuchungen niedrigerer Dexamethasondosen annähernd identisch sind. Alle Gruppen beider Untersuchungen zeigen ähnliche Größenordnungen und sind also auch hinsichtlich dieses Gesichtspunktes vergleichbar (Abb. 20).

	Leer- tiere	Kon- trollen	20 mg Dexameth.	100 mg Dexameth.	500 mg Dexameth.	2500 mg Dexameth.
Tierzahl N	14	20	14	14	14	17
Mittelwert	5,547	5,504	4,961	6,842	5,739	6,675
Standard- abweichung	5,0008	6,8215	5,2102	6,7862	9,9818	4,7228
kleinster Wert	0,02	0,06	0,24	0,08	0,21	0,65
1. Quartil- wert	1,951	1,433	1,647	1,290	1,631	1,884
Medianwert	3,354	2,486	2,640	4,751	2,450	7,471
3. Quartil- wert	9,585	7,328	7,756	10,195	5,327	9,516
größter Wert	16,70	26,01	19,50	20,96	39,24	16,80

Tab. 17: Differenz Trockengewicht (%)

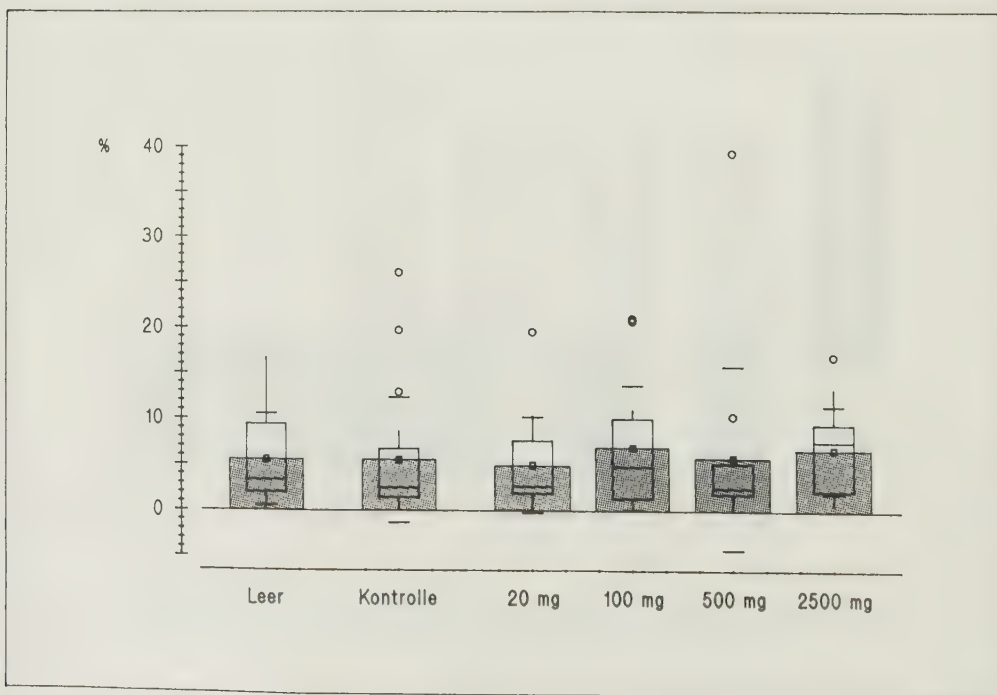


Abb. 20: Differenz Trockengewicht (%)

4.2 Ödemkenngrößen verglichen mit niedrigeren Dosen

Für die folgenden Ödemkenngrößen muß zunächst sichergestellt sein, daß das Basisniveau der Ödementstehung mit dem der niedrigeren Dosen identisch ist. Diese Forderung ist am leichtesten bei den Leer- und Kontrolltieren ablesbar. Erst dann ist es erlaubt, die eigenen Untersuchungen von 2500 mg Dexamethason mit der Dosis-Wirkungsbeziehung niedrigerer Dosen (20 / 100 / 500 mg) zu vergleichen (Abb. 21 bis 23).

	Leer- tiere	Kon- trollen	20 mg Dexameth.	100 mg Dexameth.	500 mg Dexameth.	2500 mg Dexameth.
Tierzahl N	14	20	14	14	14	17
Mittelwert	- 0,027	2,843	2,164	2,009	1,490	2,095
Standard- abweichung	0,1049	0,5301	0,4568	0,4664	0,4855	0,5337
kleinster Wert	- 0,20	1,61	1,60	0,67	0,54	1,19
1. Quartil- wert	- 0,143	2,465	1,797	1,899	1,062	1,455
Medianwert	- 0,001	2,952	2,013	2,132	1,584	2,287
3. Quartil- wert	0,057	3,241	2,581	2,261	1,849	2,548
größter Wert	0,13	3,80	2,91	2,46	2,17	2,63
Ödemreduktion	von	100,00	auf 76,12	70,67	52,41	73,69

Tab. 18: Differenz Wassergehalt (%)

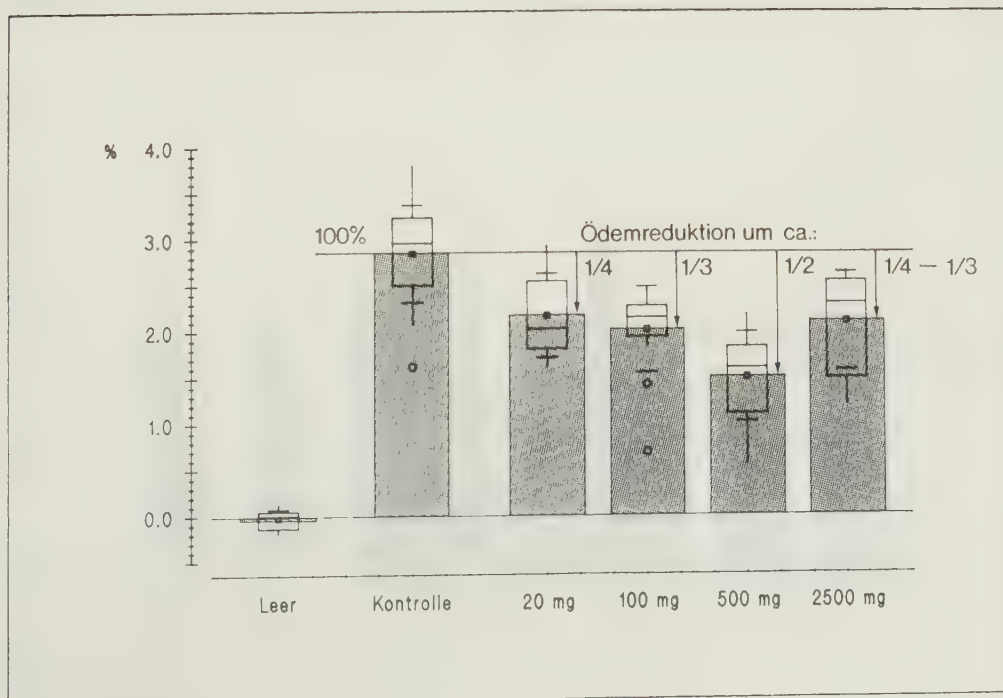


Abb. 21: Differenz Wassergehalt (%)

In allen 3 Ödemkenngrößen

- Differenz Wassergehalt (Abb. 10/Abb. 21)
- Absolute kompensierte Feuchtgewichte (Abb. 11/Abb. 22) und
- Kompensierte Schwellung (Abb. 12/Abb. 23)

wird ein durch Kälteläsion erzeugtes wesentliches Ödem meßbar. Hierbei stimmen die Größenordnungen der eigenen Leer- und Kontrolltiere (Abb. 10 bis 12) mit denen der

		Leer- tiere	Kon- trollen	20 mg Dexameth.	100 mg Dexameth.	500 mg Dexameth.	2500 mg Dexameth.
Tierzahl N	n.tr.	14	20	14	14	14	17
	tr.	14	20	14	14	14	17
Mittelwert	n.tr.	678,315	678,131	685,821	671,185	679,757	669,119
	tr.	677,419	782,527	763,073	741,330	732,171	740,461
Standard- abweichung	n.tr.	26,6602	27,4178	31,3749	39,2360	30,7709	37,3112
	tr.	25,9215	33,2162	31,1572	41,8936	34,2525	35,0972
kleinster Wert	n.tr.	638,22	619,87	602,43	625,22	632,11	608,25
	tr.	639,56	716,60	691,04	695,37	677,00	680,32
1. Quar- tilwert	n.tr.	663,483	662,065	671,844	644,702	652,032	637,635
	tr.	661,448	755,333	749,774	704,395	706,206	716,119
Medianwert	n.tr.	677,859	676,480	693,280	660,022	684,233	660,329
	tr.	677,501	780,362	763,359	730,576	736,457	737,722
3. Quar- tilwert	n.tr.	687,427	705,972	705,973	707,026	699,135	706,367
	tr.	688,698	813,699	793,995	760,544	753,936	767,119
größter Wert	n.tr.	731,48	717,40	720,69	749,87	740,18	729,81
	tr.	726,23	844,46	802,62	819,56	806,48	807,39

Tab. 19: Absolute kompensierte Feuchtgewichte (mg)
(nicht-/traumatisierte Hemisphäre)

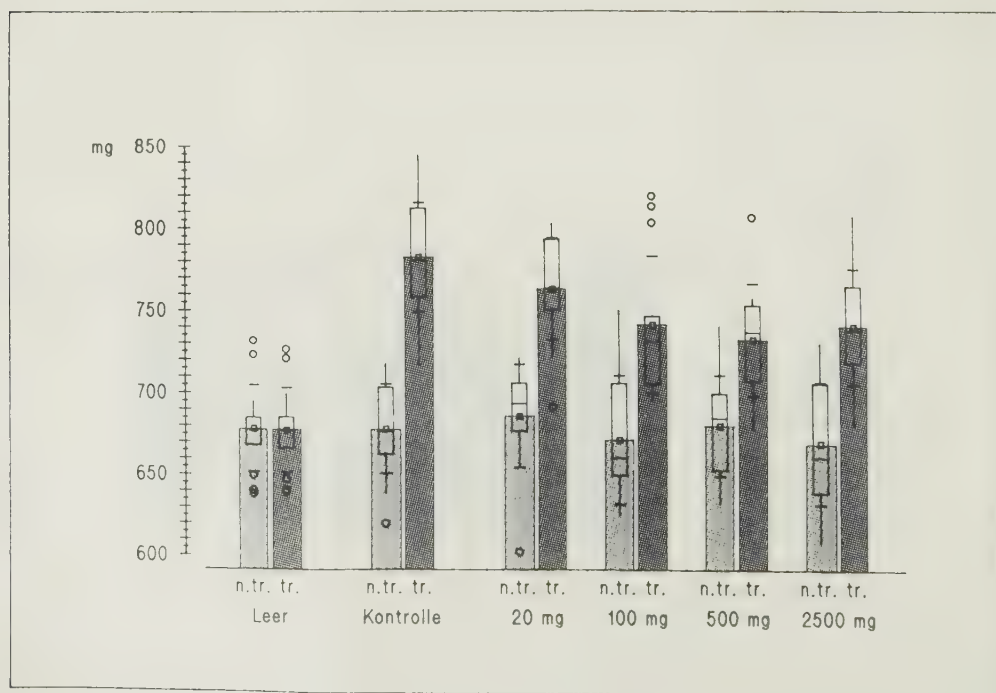


Abb. 22: Absolute kompensierte Feuchtgewichte (mg)
(nicht-/traumatisierte Hemisphäre)

niedrigeren Dosen (Abb. 21 bis 23) überraschend genau überein. Dies gilt sogar für die Darlegung der nicht verrechneten Absolutwerte (Abb. 11 und 22), in denen die Daten der absoluten kompensierten Feuchtgewichte seitengetrent dargelegt werden.

Somit ist es gerechtfertigt, die eigenen Daten von 2500 mg Dexamethason mit denen der Dosis-Wirkungsbeziehung (20 / 100 / 500 mg) direkt zu vergleichen.

Die Abbildungen 21 bis 23 belegen, daß sich die ödem-reduzierende Wirkung von Dexamethason (20 / 100 / 500 mg) dosisabhängig bis zur Hälfte des Ausgangswertes steigern läßt (15).

	Leer- tiere	Kon- trollen	20 mg Dexameth.	100 mg Dexameth.	500 mg Dexameth.	2500 mg Dexameth.
Tierzahl N	14	20	14	14	14	17
Mittelwert	- 0,127	15,428	11,315	10,490	7,732	10,746
Standard- abweichung	0,4913	3,2023	2,5123	2,5122	2,5660	2,9713
kleinster Wert	- 0,91	8,09	8,21	3,44	2,75	5,75
1. Quartil- wert	- 0,669	13,247	8,977	9,689	5,423	7,121
Medianwert	- 0,004	15,690	10,850	11,278	8,049	11,849
3. Quartil- wert	0,262	17,671	13,490	11,872	9,895	13,148
größter Wert	0,64	21,84	15,75	12,83	11,36	13,83
Ödemreduktion (%) von 100,00 auf:			73,34	67,99	50,12	69,65

Tab. 20: Kompensierte Schwellung (%)

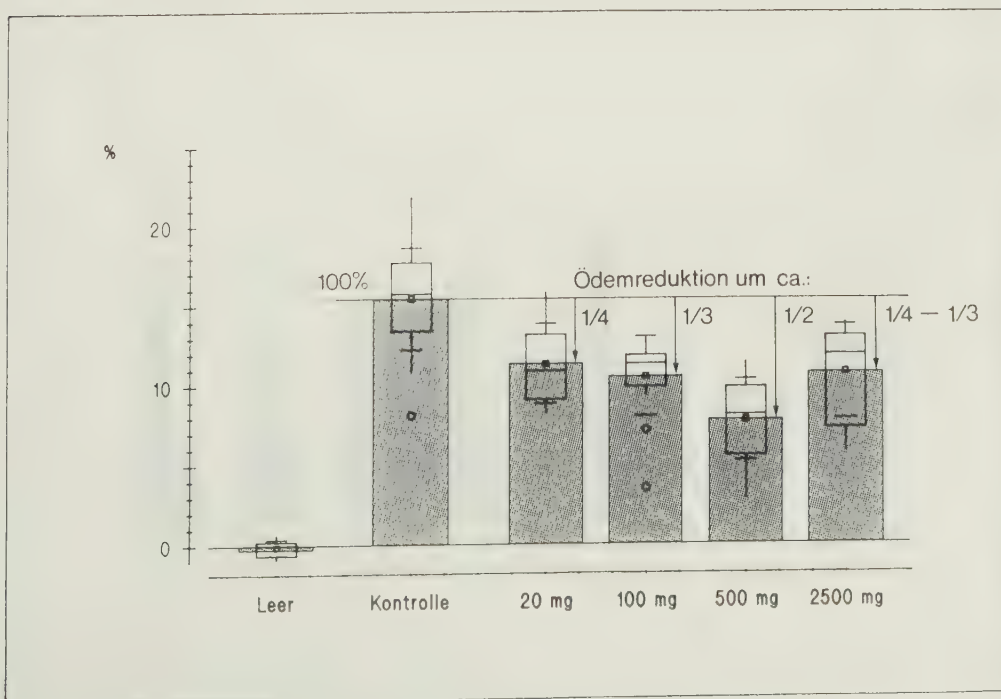


Abb. 23: Kompensierte Schwellung (%)

Die nochmalige Steigerung der Dosis um den Faktor 5 auf 2500 mg (eigene Untersuchungen) läßt keine weitere Wirkungsverbesserung erkennen. Im Gegenteil, alle Abbildungen (Abb. 10 bis 12/Abb. 21 bis 23) belegen, daß 2500 mg Dexamethason das Ödem um nur ca. 30% verringern und somit der Wirkung einer Dosis zwischen 20 und 100 mg gleichkommt.

4.3 Elektrolyte verglichen mit niedrigeren Dosen

Wie bei den Ödemkenngrößen muß auch bei den Elektrolyten zunächst ein Vergleich des Basisniveaus vorgenommen werden, bevor die Daten der 2500 mg Dosis in die Werte niedrigerer Dosen eingegliedert werden können.

		Leertiere	Kontrollen	20 mg Dexameth.	100 mg Dexameth.	500 mg Dexameth.	2500 mg Dexameth.
Tierzahl N	n.tr.	14	20	14	14	14	17
	tr.	14	20	14	14	14	17
Mittelwert	n.tr.	131,684	141,756	141,074	138,375	136,973	124,704
	tr.	129,644	219,121	203,335	194,428	179,944	193,117
Standardabweichung	n.tr.	7,1844	13,5348	12,6740	18,3831	15,2687	11,3726
	tr.	9,6402	19,4147	17,5240	19,4208	8,4093	17,6320
kleinster Wert	n.tr.	120,49	119,22	122,24	111,60	108,43	111,43
	tr.	117,31	189,12	171,00	164,53	166,26	160,91
1. Quartilwert	n.tr.	125,825	130,432	129,672	122,468	128,371	114,652
	tr.	121,794	209,188	188,635	178,561	173,312	181,986
Medianwert	n.tr.	131,188	141,488	140,204	132,933	134,256	120,690
	tr.	128,355	217,558	206,298	195,995	179,279	193,919
3. Quartilwert	n.tr.	136,872	154,794	149,529	156,358	147,298	133,667
	tr.	138,074	230,722	219,440	210,756	184,260	202,008
größter Wert	n.tr.	144,04	166,20	167,22	166,23	167,10	146,46
	tr.	147,60	277,06	223,24	224,19	200,34	242,28

Tab. 21: Absolute Natriumwerte (mval/kg Trg.)
(nicht-/traumatisierte Hemisphäre)

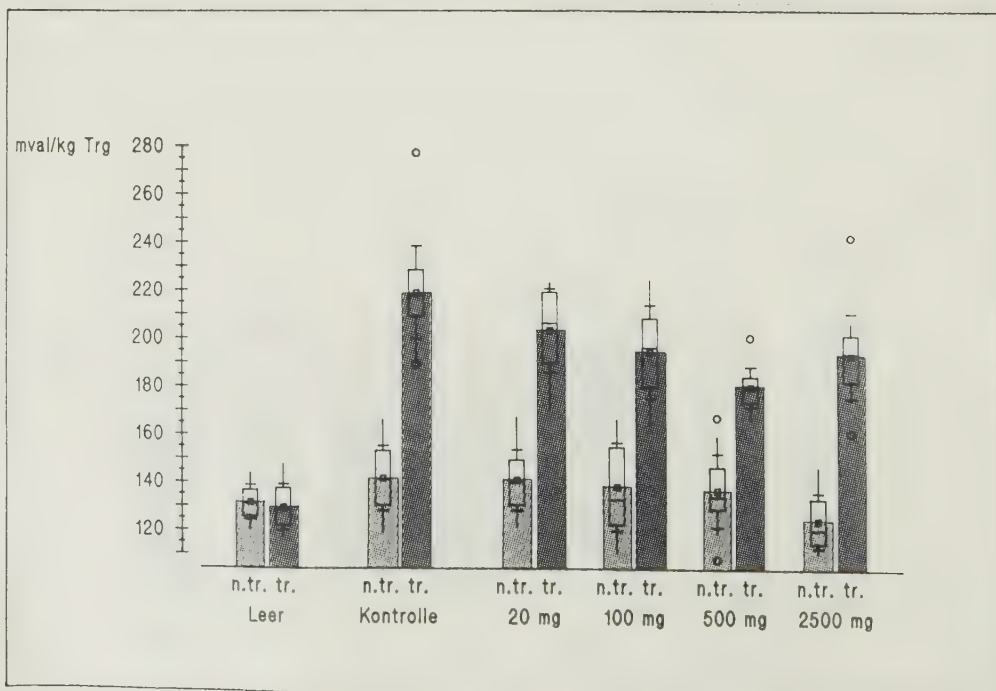


Abb. 24: Absolute Natriumwerte (mval/kg Trg.)
(nicht-/traumatisierte Hemisphäre)

Erfreulicherweise stimmt das Basisniveau der Leer- und Kontrolltiere der eigenen Untersuchungen (Abb. 13 und 14) mit denen niedrigerer Dosen (Abb. 24 und 25) auch für die Natriumwerte überein.

Die Natriumwerte werden durch die Kälteläsion gleichermaßen wesentlich erhöht (Abb. 13 und 14/Abb. 24 und 25), wobei niedrigere Dosen (20 / 100 / 500 mg) diese Werte bis zur Hälfte des Ausgangswertes der Kontrolltiere senken (Abb. 24 und 25), während 2500 mg im Gegensatz dazu sowohl auf der traumatisierten als auch auf der nicht traumatisierten Seite nur einen leichten Abfall

	Leer- tiere	Kon- trollen	20 mg Dexameth.	100 mg Dexameth.	500 mg Dexameth.	2500 mg Dexameth.
Tierzahl N	14	20	14	14	14	17
Mittelwert	98,494	156,341	145,229	142,487	133,186	155,105
Standard- abweichung	5,6292	24,1085	18,4219	20,8173	18,4936	8,8911
kleinster Wert	85,76	122,29	114,05	99,41	103,83	140,88
1. Quartil- wert	95,746	137,395	132,146	127,209	119,970	150,807
Medianwert	100,344	155,556	142,571	144,272	133,460	153,891
3. Quartil- wert	101,999	170,556	161,422	157,554	143,755	160,418
größter Wert	106,17	223,34	180,16	178,30	169,80	174,25

Tab. 22: Relative Natriumwerte (%)

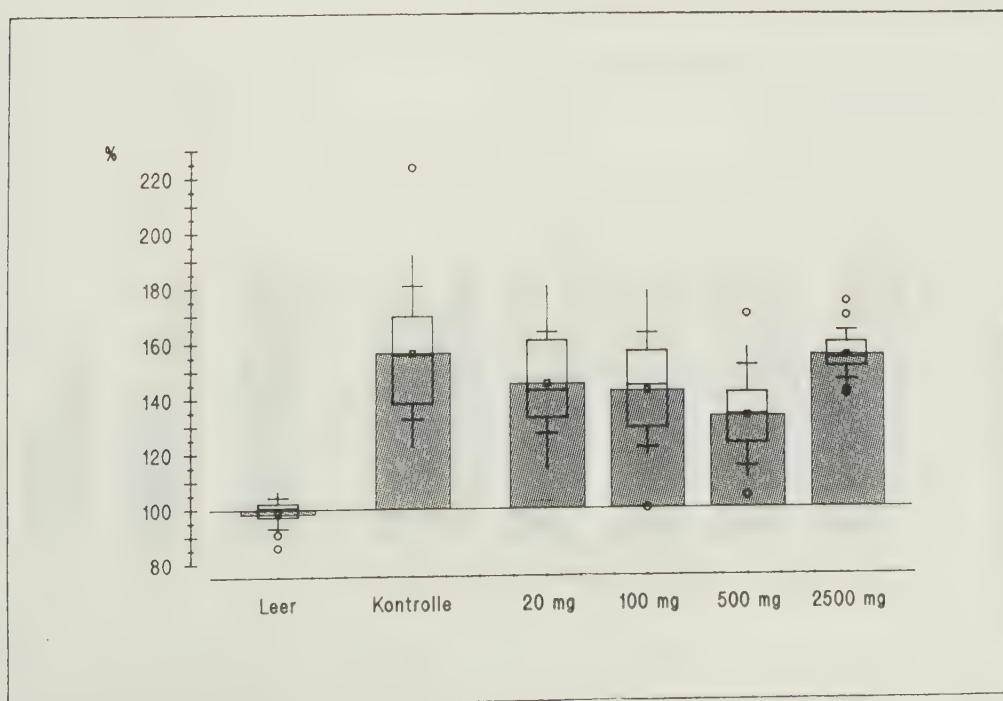


Abb. 25: Relative Natriumwerte (%)

der Natriumwerte bewirken (Abb. 13 und 14). Auf der nicht traumatisierten Seite ist die Natriumreduktion durch 2500 mg erstaunlich groß (Abb. 13 und 24) (Reduktion des Begleitödems?), während auf der traumatisierten Seite die Reduktion bei 2500 mg etwa identisch der bei 100 mg Dexamethason ist. Somit bestätigt sich an den Natriumwerten, wie bei den Ödemkenngößen, eine vergleichbare Wirkungsstärke von 20 - 100 mg mit 2500 mg Dexamethason.

Nach den Abbildungen 14 und 25 werden die Natriumwerte durch 2500 mg praktisch nicht beeinflusst. Wie aber in den Abbildungen 13 und 24 der Absolutwerte ersichtlich, führt der Vergleich zur abfallenden, nicht traumatisierten Seite (relativ betrachtet) zu diesem nicht ganz korrekten Bild der relativen Natriumwerte (Abb. 25). Aussagefähiger ist die Betrachtung (Abb. 24) der absoluten Natriumwerte (Beeinflussung ca. wie 100 mg Dexamethason).

Die Bewertung der Kaliumwerte ist erheblich schwieriger, weil sowohl sehr starke Streuungen, als auch unterschiedliche Ausgangslagen der eigenen und der Untersuchungen von (15) diese erschwert.

Auf den Abbildungen 15 und 26 wird deutlich, daß das Ausgangsniveau (Leer-/Kontrolltiere) beider Untersuchungen sich um 39 mval/kg Trg. unterscheidet; z.B.:

- Mittelwerte Leertiere Kalium / Serien 1 - 8: 221,135
- Mittelwerte Leertiere Kalium / Serien 9 - 10: 260,148.

Um die verschiedenen Dosen dennoch miteinander vergleichen zu können ist es sinnvoll, im Sinne eines gleichen Basisniveaus die Werte der Serien 9 und 10 (2500 mg) um

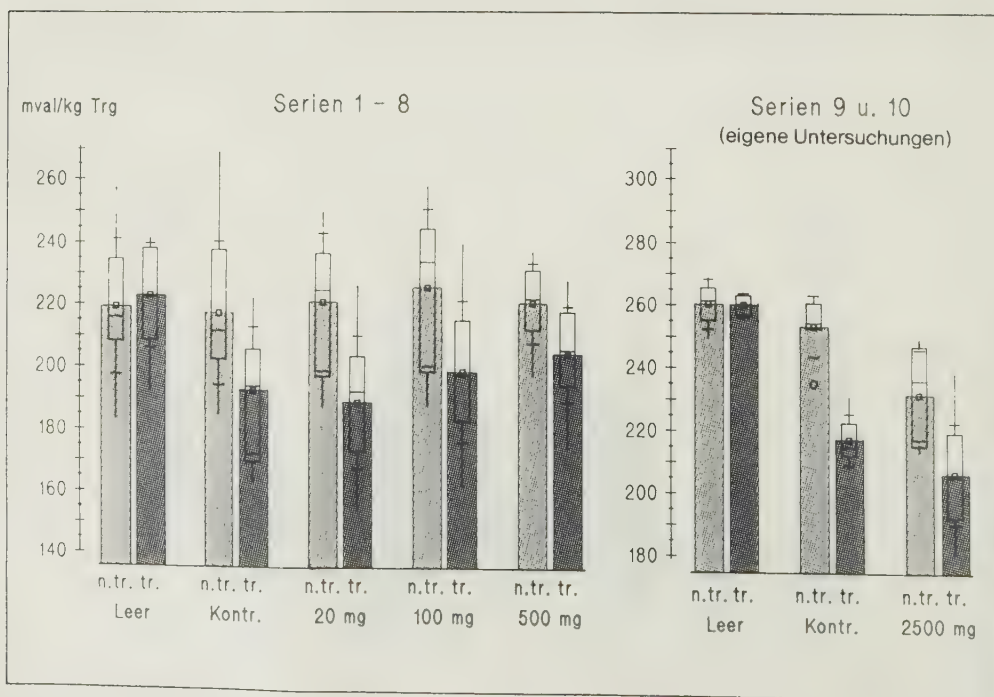


Abb. 26: Absolute Kaliumwerte (mval/kg Trg.) (nicht-/traumatisierte Hemisphäre, getrennt nach den eigenen und den Untersuchungen von (

diese Differenz von 39 mval/kg Trg. auf das Niveau der Untersuchungen von (15) abzusenken. In Abbildung 26 ist dies mittels zweier Ordinaten, different um 39, schon vorgenommen. Die beiden folgenden Betrachtungen der Kaliumwerte bedienen sich ebenfalls dieser Anpassung um 39 mval/kg Trg. (Abbildungen 27 und 28).

In beiden Untersuchungen kann festgestellt werden, daß die Kaliumwerte durch die Kälteläsion auf der traumatisierten Seite um ca. 35 mval/kg Trg. deutlich fallen (Abbildungen 15, 26, 27 und 28).

		Leertiere	Kontrollen	20 mg Dexameth.	100 mg Dexameth.	500 mg Dexameth.	2500 mg Dexameth.
Tierzahl N	n.tr.	14	20	14	14	14	17
	tr.	14	20	14	14	14	17
Mittelwert	n.tr.	219.908	216.437	220.895	225.618	220.740	192.606
	tr.	222.369	188.275	188.873	198.697	204.396	167.479
Standard-Abweichung	n.tr.	18.6087	19.7924	22.1024	25.1579	12.8254	14.3171
	tr.	14.1375	18.6539	21.3466	22.7048	15.2278	16.184
kleinster Wert	n.tr.	183.65	184.99	187.66	188.24	197.64	174.64
	tr.	192.76	163.38	154.46	161.97	174.67	142.22
1. Quartilwert	n.tr.	210.069	203.426	196.632	198.048	211.412	176.384
	tr.	214.742	170.519	173.180	182.037	193.619	153.236
Medianwert	n.tr.	219.747	215.397	224.739	234.010	222.128	197.056
	tr.	221.199	185.896	192.394	197.505	205.724	166.429
3. Quartilwert	n.tr.	231.060	223.223	237.979	246.188	231.534	207.980
	tr.	237.589	198.865	204.474	215.616	218.092	180.803
größter Wert	n.tr.	257.32	269.04	257.20	259.63	237.63	210.42
	tr.	241.77	222.27	226.39	239.91	228.09	201.77

Tab. 23: Absolute Kaliumwerte (mval/kg Trg.)
(nicht-/traumatisierte Hemisphäre,
Absolutwerte Serien 9 und 10 um 39 vermindert)

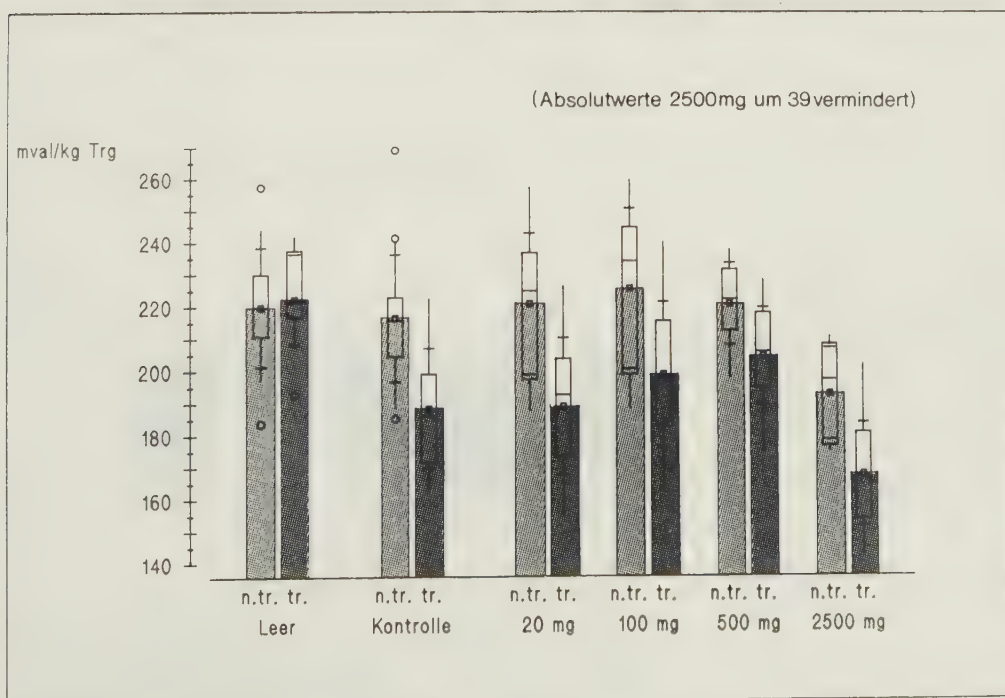


Abb. 27: Absolute Kaliumwerte (mval/kg Trg.)
(nicht-/traumatisierte Hemisphäre,
Absolutwerte Serien 9 und 10 um 39 vermindert)

Dosen um 100 bis 500 mg heben die Kaliumspiegel wieder hin zur Norm (Abb. 26, 27 und 28), dagegen senken 20 und 2500 mg Dexamethason die Kaliumwerte über das pathologische Niveau der Kontrolltiere hinaus, wobei 2500 mg sogar eine deutliche Erniedrigung der nicht traumatisierten Seite bewirken (Abbildungen 15, 26 und 27).

Durch diese Absenkung der nicht traumatisierten Seite fällt das Absinken der relativen Kaliumwerte (Abb. 28) bei der 2500 mg Dosis etwas zu gering aus; die vorseitige Betrachtung der Absolutwerte entspricht den oben beschriebenen tatsächlichen Verhältnissen (Abb. 15, 26 und 27).

	Leertiere	Kontrollen	20 mg Dexameth.	100 mg Dexameth.	500 mg Dexameth.	2500 mg Dexameth.
Tierzahl N	14	20	14	14	14	17
Mittelwert	101.532	87.334	85.828	88.535	92.912	86.896
Standardabweichung	7.5797	8.6591	9.0240	9.5020	9.1281	4.1312
kleinster Wert	85.01	70.33	70.48	71.67	77.64	79.76
1. Quartilwert	97.791	81.605	78.688	82.344	86.702	84.186
Medianwert	101.120	87.590	85.164	88.476	93.685	86.417
3. Quartilwert	106.190	93.201	91.469	95.401	97.116	89.364
größter Wert	114.78	105.51	104.39	104.32	113.65	97.00

Tab. 24: Relative Kaliumwerte (%)
(Absolutwerte Serien 9 und 10 um 39 vermindert)

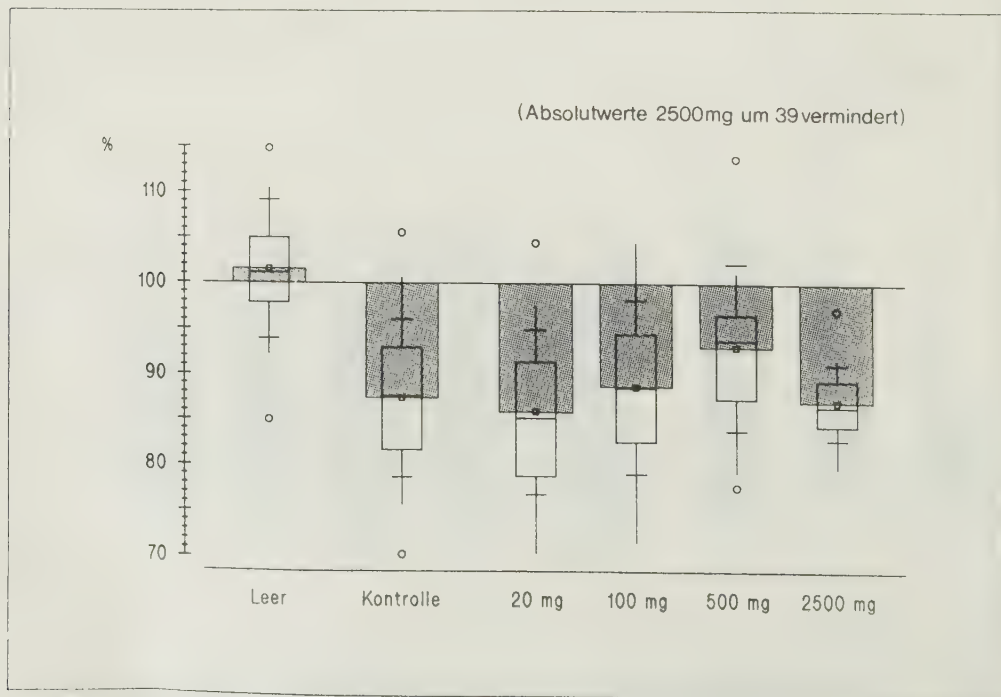


Abb. 28: Relative Kaliumwerte (%)
(Absolutwerte Serien 9 und 10 um 39 vermindert)

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß der Kaliumspiegel durch 20 und 2500 mg über das Niveau der Kontrolltiere hinaus in pathologische Bereiche gesenkt wird, während Dosen von 100 und 500 mg zur Norm hin beeinflussen. Diese Aussagen stehen auf keinem hohen Signifikanzniveau (siehe folgender Abschnitt).

4.4 Statistische Untersuchungen

Tabelle 25 zeigt, daß die Überprüfung der Annahme eines linearen Zusammenhangs zwischen der logarithmierten Dosis und verschiedenen Wirkparametern mit einem varianzanalytischen Linearitätstest bei 2 und 55 Freiheitsgraden außer bei Kalium p-Werte unter 0,05 ergibt.

Parameter	Linearitätstest	
	F	P
Diff. Wassergehalt	7,829	< 0,005
komp. Schwellung	6,881	< 0,005
rel. Na	5,754	< 0,01
rel. K	1,784	> 0,10

Tab. 25: Logarithmisch-lineare Dosis-Wirkungsbeziehungen:
Test auf Linearität

Das bedeutet, daß die vorliegenden Daten nach Hinzunahme der ultrahohen 2500 mg Dosis (außer bei Kalium, wo große Streuungen vorliegen) gegen die oben beschriebene Modellannahme eines linearen Zusammenhangs sprechen. Dieses Ergebnis rührt her von der geringeren Wirkung der ultrahohen Dosis, wie sie auch schon in den Tabellen und Grafiken ersichtlich ist. Im Dosisbereich 20, 100 und 500 mg Dexamethason ist die Dosis-Wirkungsbeziehung linear (15).

Beim Vergleich der ultrahohen Dosierung (2500 mg) mit den anderen Dosierungen mittels des t-Tests hinsichtlich der Ödemkenngößen grenzt sich diese statistisch auffällig sowohl gegen die Kontrolle als auch gegen die hohe Dosierung (500 mg) ab. Die ultrahohe Dosierung liegt in ihrer Wirkstärke bei den Ödemparemtern in etwa bei der niedrigen und der mittleren Dosierung (20 bis 100 mg), meist dazwischen. Das Signifikanzniveau ist hoch (Tabellen 25 und 26).

Die Situation der Elektrolyte ist im vorigen Kapitel beschrieben (4.3). Wegen der großen Streuungen ist bei den Kaliumwerten nur eine unbedeutende Signifikanz zu verzeichnen (Tabellen 25 und 26); die Natriumwerte hingegen zeigen eine deutliche Signifikanz.

Zusammenhänge zwischen kompensierter Schwellung und den übrigen Ödem- und Elektrolytkenngößen sind auf signifikantem Niveau gegeben:

Tabelle 26 zeigt diese Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen der kompensierten Schwellung als unabhängiger Variablen und den übrigen betrachteten Wirkparametern als jeweils abhängiger Variablen unter Zusammenfassung aller 6 Behandlungsgruppen (15):

Parameter	Achsenabschnitt	Steigung	Test Steigung gegen 0 zweiseitig		Test r gegen 0	
			t	p	t	p
Diff. Wassergehalt	0,05777	0,1838	129,8	< 0,00005	0,997	< 0,001
rel. Na	108,6	3,248	8,88	< 0,00005	0,682	< 0,001
rel. K	98,06	-0,7525	-4,72	< 0,00005	0,443	< 0,001

Tab. 26: Lineare Regressionsanalysen: Zusammenhang zwischen verschiedenen Wirkparametern mit der kompensierten Schwellung

In den Abbildungen 29 bis 31 sind diese Zusammenhänge zwischen der kompensierten Schwellung und der Differenz Wassergehalt und den relativen Natrium- und Kaliumwerten dargestellt.

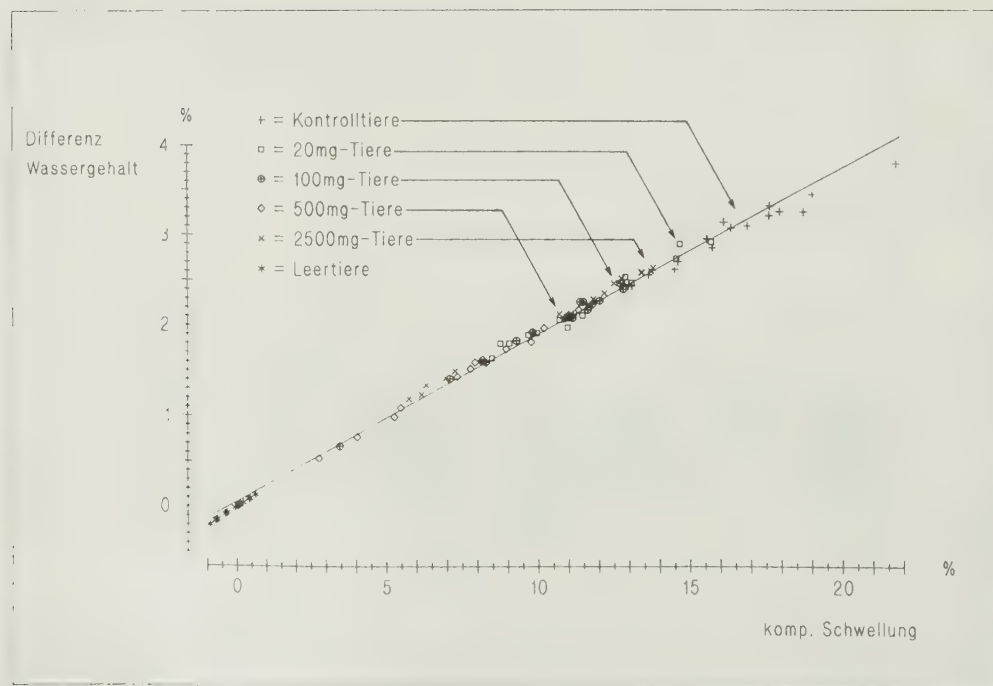


Abb. 29: Zusammenhang zwischen der kompensierten Schwellung und der Differenz Wassergehalt

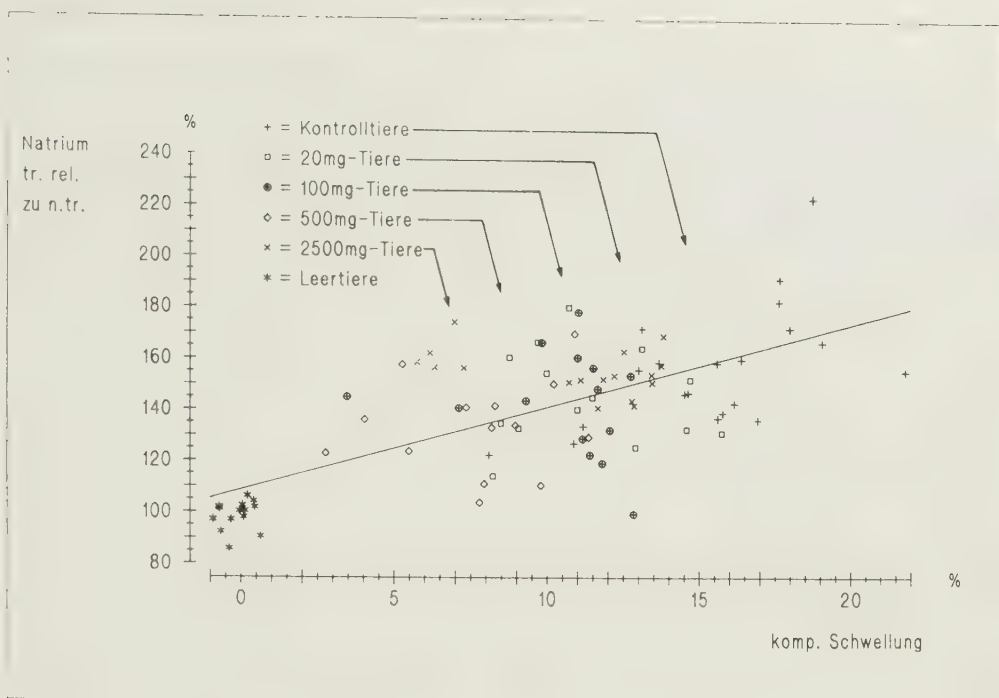


Abb. 30: Zusammenhang zwischen der kompensierten Schwellung und den relativen Natriumwerten

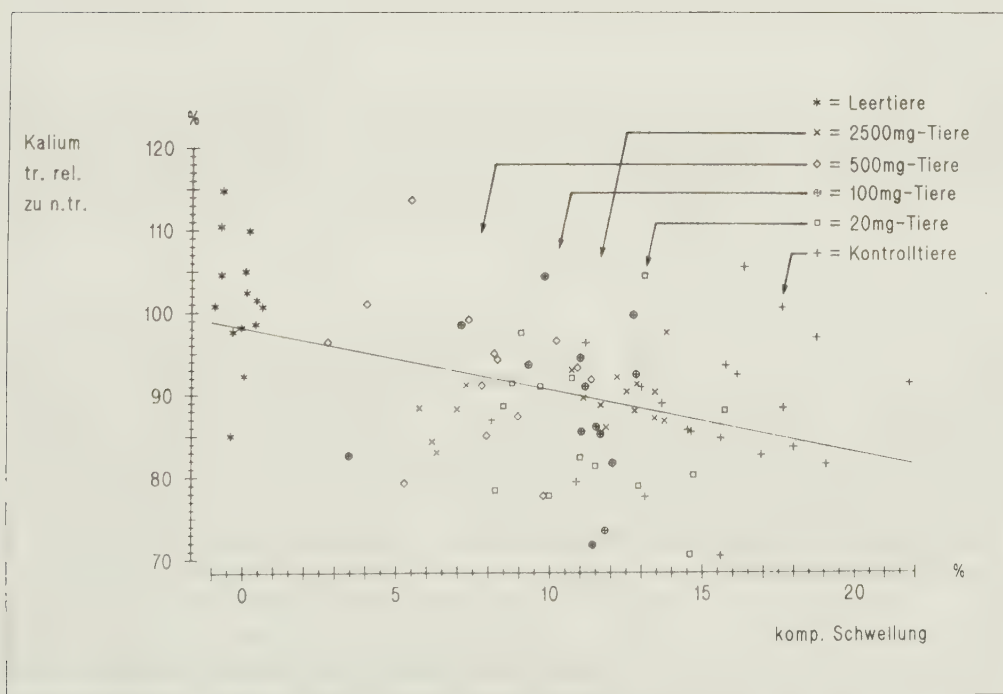


Abb. 31: Zusammenhang zwischen der kompensierten Schwellung und den relativen Kaliumwerten

4.5 Vergleich zu Literatur mit ähnlich ultrahohen Dosen

Das Für und Wider der experimentellen und klinischen Literatur zum Thema Corticoide/Schädel-Hirn-Trauma ist in neueren Arbeiten (15, 24, 35, 56, 66, 67, 68) ausführlichst dargelegt. Sie machen deutlich, daß seit 25 Jahren an diesem Thema gearbeitet wurde, ohne daß heute eine klinisch verbindliche Aussage gegeben werden könnte. Wie schon in der Einleitung erwähnt wird vordergründig, daß nur eine sehr rechtzeitige und hochdosierte Cortisongabe beim Schädel-Hirn-Trauma in Frage kommt (5, 8, 9, 11, 26, 31, 39, 40). Die Dauer kann sich auf wenige Tage beschränken (5, 8, 11, 24, 26, 40, 56).

Tierexperimentell gilt die Wirkung der Cortisongabe auch nach dem Schadensereignis als gesichert (24, 43). Die klinische Literatur hingegen ist kontrovers: Es gibt positive Ansätze und Negativergebnisse, wobei letztere durch

- Fehler in der Dosierung,
- unpassende Auswahl des Patientengutes,
- Kritik an der Statistik und
- Nichtbeachtung der nur frühzeitigen Cortisonapplikation als äußerst kritisch zu bewerten sind (24, 56).

Diskutiert sei an dieser Stelle die Literatur, die sich mit ähnlich ultrahohen Dosierungen beschäftigt hat. Diese wenigen Arbeiten sprechen verschiedenste Indikationsgebiete an (siehe Seite 2: Einleitung):

- Septischer Schock (16, 17, 38) -

Es wurde "anhand eines geeigneten, gut reproduzierbaren Endotoxinschockmodells der Ratte (LD 80) in einer randomisierten, kontrollierten Studie die Effizienz dreier verschiedener Glucocorticoide (Methylprednisolon, Dexamethason, Triamcinolon) in unterschiedlichen Dosierungen auf die Parameter Überlebenszeit und Langzeitüberlebensrate (Beobachtungszeitraum 96 h) überprüft. Für alle gleich wurde dosisabhängig sowohl eine Verlängerung der Überlebenszeit als auch eine Erhöhung der Überlebensrate beobachtet (identischer Wirkungsmechanismus!). In den jeweils effektivsten Dosierungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen Methylprednisolon 50 und 100 mg/kg KG (3500 und 7000 mg), Dexamethason 8 mg/kg KG (560 mg) und Triamcinolon 10 mg/kg KG (700 mg) (Überlebensrate 90 - 100%). Höhere Dosierungen (Methylprednisolon 200 mg/kg KG

(14000 mg), Dexamethason 16 mg/kg KG (1120 mg) und Triamcinolon 20 mg/kg KG (1400 mg) führten jedoch in allen Fällen wieder zu starkem Abfall der therapeutischen Wirksamkeit. Dieser nicht auf Eigentoxizität zurückzuführende unspezifische Effekt könnte mit einer Risikoerhöhung für das Auftreten unerwünschter Nebenreaktionen verbunden sein" (38).

- Hämorrhagischer Schock (1, 2, 53, 70) -

Untersuchungen (1, 2) am Ausblutungsmodell bei Ratten ergaben als optimale Dosierung 30 mg Methylprednisolon/kg KG (2100 mg) und 300 mg Hydrocortison/kg KG (21000 mg); demgegenüber zeigten 60 mg Methylprednisolon/kg KG (4200 mg) und 600 mg Hydrocortison/kg KG (42000 mg) keine therapeutische Wirkung mehr (1, 2). Auf Dexamethason umgerechnet (Faktor 5 : 1 zum Methylprednisolon) bedeutet dies, daß ca. 420 mg wirksam, dagegen 840 mg schon unwirksam sind. Wenn auch durch solche Umrechnungen die Interpretation schwierig ist (keine Messung), so liegt doch auch für dieses Modell die Vermutung nahe, daß Dosen über 500 mg Dexamethason die Wirkung nicht mehr verbessern.

Ein anderer Autor (70) fand beim Hund am Modell des hämorrhagischen Schocks 15 mg Dexamethason/kg KG (1050 mg) und 15 - 30 mg Methylprednisolon/kg KG (1050 - 2100 mg) als wirkungsvoll; dagegen waren 2100 mg Dexamethason bzw. mehr als 4200 mg Methylprednisolon wirkungslos.

Aus der Reihe fällt der 3. Autor (53), der bei Kaninchen 10 - 20 mg Cortisol/kg KG (70 - 140 mg) für wirksam findet, jedoch Dosierungen ab 100 mg Cortisol/kg KG (700 mg) für nachteilig hält (53). Demnach wären entsprechende 100 mg Dexamethason schon nachteilig, wovon klinisch schon bekannt ist, daß dies nicht der Fall ist.

- Schädel-Hirn-Trauma (31) -

Die vorliegende Studie (31) zeigt bei einem mechanischen Schädigungsmodell (stumpfe Gewalt) an Mäusen, daß Hydrocortison bei dieser Indikation gänzlich wirkungslos ist (vergleiche das letzte Modell beim hämorrhagischen Schock: Vielleicht ist Cortisol wegen der ausgeglichenen mineralo- und glucocorticoiden Wirkung bei Notfallindikationen nur bedingt geeignet!).

Die beste Dosierung für Methylprednisolon liegt bei 30 mg/kg KG (2100 mg) und für Prednisolon bei 60 mg/kg KG (4200 mg). Dosierungen von 60 mg Methylprednisolon/kg KG (4200 mg) bzw. 120 mg Prednisolon/kg KG (8400 mg) sind

dagegen wieder ineffektiv (31). Auf Dexamethason umgerechnet bedeutet dies, daß ca. 560 mg effektiv sind, während schon 1120 mg Dexamethason ineffektiv werden (Umrechnungsfaktor Prednisolon : Dexamethason = 1 : 7,5 (41)).

Die beschriebene und in Abbildung 32 dargestellte Literatur, die sich mit solchen ultrahohen Dosen befaßt und insbesondere die, die mit konventionellen Dosen vergleicht, läßt zusammenfassend den Schluß zu, daß, bezogen auf humane Dosen von Dexamethason, bis ca. 500 mg optimale Wirkungen zu verzeichnen sind, während ab ca. 1000 mg mit wieder nachlassenden oder gar schädlichen Wirkungen zu rechnen ist.

Dieses Ergebnis ist umso überzeugender, als es an Modellen verschiedenster Notfall-Indikationen ermittelt wurde und die eigenen Ergebnisse bestätigt.

Indikation (Modell)	Autor	Optimale Dexamethason-Dosis	unwirksame Dosis
Septischer Schock	Dietrich, K.A. (16, 17, 38)	560 mg	1120 mg
Hämorrh. Schock	Altura, B.M. (1, 2)	420 mg*	840 mg*
Schädel-Hirn-Trauma	Vargish, T. (70)	1050 mg	2100 mg
	Hall, E.D. (31)	560 mg*	1120 mg*

* auf Dexamethason umgerechnet

Abb. 32: Literatur im Überblick

4.6 Schlußfolgerungen

Wissenswert ist, daß in Deutschland das Thema Schädel-Hirn-Trauma/Cortison in klinischen, multizentrischen doppelblinden Prüfungen aufwendigst getestet wird (24, 25), wobei in der entsprechenden Dexamethason-Studie alle wesentlichen Voraussetzungen und Merkmale für eine aussagefähige klinische Prüfung gegeben sind (25):

- Gabe von hohen Dosen Dexamethason (500 mg initial)
- Erste Cortisongabe nicht später als 3 Stunden nach dem Trauma
- Behandlungsdauer für Dexamethason nicht über 2 Tage nach Trauma
- Definition von Untergruppen, die von der Cortisontherapie profitieren bzw. nicht profitieren
- Sorgfältige Dokumentation der pathophysiologischen Daten inklusive Computertomogramm, Neurologie-Status, intracranieller Druck, "outcome" usw.
- Einhaltung strenger Ein- und Ausschlußkriterien wie Patientenalter (15 - 55 Jahre) und Ausschluß zu schwerer oder zu leichter Fälle (25).

Die eigene Arbeit bestätigt, daß für eine klinische Prüfung zum Thema Schädel-Hirn-Trauma/Cortison

500 mg Dexamethason

eine "optimale Dosis" zu sein scheint.

Begründung:

- Die wenige Literatur belegt für diese hohen Cortisondosierungen gute Wirkungen, während für noch höhere (ultrahohe) Dosen wieder nachlassende bzw. vielleicht sogar schädliche Wirkungen als bewiesen gelten (vergleiche auch Einleitung und Kapitel 4.5, Seite 38 ff.).
- Die oben genannte klinische Studie wird wegen der initialen 500 mg Dexamethasondosis hinsichtlich Nebenwirkungen ständig und minutiös beobachtet: Über das bisherige Ergebnis kann natürlich bei dieser Doppelblindstudie nichts ausgesagt werden, es ist jedoch bemerkenswert, daß bei den bisher 70 endgültig in der Studie verbliebenen Fällen zwischen Placebo- und Verumgruppen bezüglich Komplikationen keinerlei auffällige Unterschiede zu verzeichnen sind (71)!

- Der Tierversuch beweist eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung von Dexamethason mit einer Optimaldosierung von 500 mg Dexamethason beim Kälteläsion induzierten Hirnödem der Ratte (15, 56).
- Der eigene Tierversuch belegt, daß 2500 mg Dexamethason demgegenüber hinsichtlich aller Parameter (Ödemkenngrößen, Natrium- und Kaliumwerte) eine klinisch nicht ratsame Dosierung ist (Kapitel 4.1 bis 4.3, Seite 23 ff.). Die ödemreduzierende Wirkung von 2500 mg Dexamethason entspricht der zwischen 20 und 100 mg, wobei eine Nutzen-/Risikoabwägung sich selbstverständlich gegen die ultrahohe Dosierung richten muß.
- Die Natriumwerte verhalten sich annähernd parallel zu den Ödemkenngrößen. Die Kaliumwerte der 2500 mg-Dosis sinken sowohl auf der traumatisierten als auch auf der nicht traumatisierten Seite über das Niveau der Kontrolltiere hinaus in pathologische Bereiche. Hierin dürfte der Schlüssel für die wieder abnehmende Wirkung liegen.

Facit: Die Dosierung von 500 mg Dexamethason erscheint für eine klinische Prüfung bei Schädel-Hirn-Trauma optimal; die ultrahohe Dosis von 2500 mg birgt aufgrund schwächerer Wirkung und ungünstiger Elektrolytverhältnisse eher die Gefahr, die Gesamtsituation zu verschlechtern.

5

Z u s a m m e n f a s s u n g

In der vorliegenden Arbeit ist eine optimale Dexamethasondosierung für klinische Untersuchungen beim Schädel-Hirn-Trauma ermittelt worden.

Ausgangspunkt war die bereits vorliegende Dosis-Wirkungsbeziehung von

- Dexamethason Dosen: 20 / 100 / 500 mg

mit entsprechenden

- Ödemreduktionen um: 25 / 33 / 50 %.

Bei einer noch höheren (ultrahohen) Dexamethasondosis von 2500 mg vermindert sich diese Ödemreduktion wieder auf 30%, wobei die Werte der Natriumgehalte aus den Trockenhirnmassen sich erwartungsgemäß annähernd parallel der Ödemreduktion verhalten. Die Kaliumwerte werden durch 20 mg Dexamethason nur geringfügig vermindert; 100 mg und 500 mg erhöhen sie dosisabhängig hin zur Norm, während 2500 mg sie über das Niveau der unbehandelten Kontrolltiere hinaus in pathologische Bereiche senken.

Facit: Die Dosierung von 500 mg Dexamethason ist aus der Sicht des Kälteläsion induzierten Hirnödems der Ratte als Modell des Schädel-Hirn-Traumas sowohl von den Ergebnissen der Ödemkenngrößen, als auch von den Elektrolyten Natrium und Kalium als eine Optimaldosierung anzusehen.

Wesentlich höhere Dosen, z.B. 2500 mg Dexamethason, verbieten sich aus dem zu erwartenden Wirkungs-/Nutzen-Risiko Verhältnis.

6 L i t e r a t u r

1. Altura, B.M. et al. (1974): Peripheral vascular actions of glucocorticoids and their relationship to protection in circulatory shock. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 190, No. 2 / page 300. Williams and Wilkins Co.
2. Altura, B.M. (1975): Glucocorticoid-induced protection in circulatory shock: Role of reticuloendothelial system function. Exper. Biol. Med. 150: 202.
3. Bakay, L. (1968): Changes in barrier effect in pathological status. Progress in Brain Research, Vol. 29 (ed.: A. Lajtha and D.H. Ford) Amsterdam - London - New York, Elsevier, 315 - 339.
4. Barolin, G.S., Scholz, H., Widhalm, K., Hemmer, W. (1976): Cortison beim unblutigen Gehirnschlag. Münch. med. Wschr. 118, 1117 - 1120.
5. Barth, J., und Möllmann, H.W. (1985): Pharmakodynamische Wirkungen von Glukokortikoiden in der Frühphase des ARDS. Intensivbehandlung, Jahrgang 10, Nr. 4, 165 - 172.
6. Bernard, Jean (1960): Behandlung der schweren Blutkrankheiten mit sehr hohen Dosen von Cortison und Prednison. Kongreßzentralblatt für die ges. Innere Medizin, Band 207, 148.
7. Bernard, Jean (1960): Traitement des leucoses aiguës. Schweiz. Med. Wochenschrift Nr. 43, 1177.
8. Borg, T., Alvfors, A., Gerdin, B., Modig, J. (1985): A porcine model of early adult respiratory distress syndrome induced by entotoxaemia. Prophylactic and delayed treatment with high-dose methylprednisolone in a porcine model of early ARDS induced by endotoxaemia. Acta Anaesthesiol. Scand. 29, No. 8, 814 - 848.
9. Braakman, R., Schouten, H.J.A., Blaauw-van Dishoeck, M., and Minderhoud, J.M. (1983): Megadose steroids in severe head injury. Results of prospective double-blind clinical trial. J. Neurosurg. 58, 326 - 330.
10. Braughler, J.M., Hall, E.D. (1984): Effects of multi-dose methylprednisolone sodium succinate administration on injured cat spinal cord neurofilament degradation and energy metabolism. J. Neurosurg. 61, 290 - 295.

11. Braughler, J.M., Hall, E.D. (1985): Current application of "high-dose" steroid therapy for CNS injury. A pharmacological perspective. J. Neurosurg. 62, 806 - 810.
12. Brenner, H. (1973): Hypertonic solutions and diuretics in the treatment of brain edema. In: Schürmann, K., Brock, M., Reulen, H.J., and Voth, D. (eds.): Advances in Neurosurgery, Vol. 1. Springer: Berlin, 75 - 80.
13. Cooper, P.R., Moody, S., Clark, W.K., Kirkpatrick, J., Maravilla, K., Gould, A.L., and Drane, W. (1979): Dexamethasone and severe head injury. J. Neurosurg. 51, 307 - 316.
14. Dearden, M., Gibson, J.S., McDowall, G. et al. (1986): Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury. J. Neurosurg. 64, 81 - 88.
15. Deisenroth, Klaus W. (1986): Tierexperimentelle Erstellung einer Dosis-Wirkungsbeziehung von Dexamethason am durch Kälteläsion induziertem Hirnödem der Ratte. Inaug.-Diss., Mainz.
16. Dietrich, K.A. (1986): Der Einsatz von Glukokortikoiden im Endotoxinschock - eine experimentelle Studie an der Ratte. Inaugural-Dissertation; Philipps Universität, Marburg.
17. Dietz, W. et al. (1986): Steroide in der Therapie des septischen Schocks: Probleme "äquieffektiver" Dosen verschiedener Glukokortikoide und Applikation unter Berücksichtigung von Serumsteroidspiegeln. Anaesthesist 35, 441.
18. Faupel, G. (1982): The influence of dexamethasone on the midbrain syndrome after severe head injury. In: Hartmann, A. and Brock, M. (eds.): Treatment of Cerebral Edema. Springer: Berlin, 107 - 114.
19. Ferrière, Dubois (1959): Traitement des hémopathies graves par les doses très fortes de cortisone et de prednisone. Thérapeutique 35, 502 - 503.
20. French, L.A., Galicich, J.H. (1962): The use of steroids for control of cerebral edema. Clin. Neurosurg. 10, 212 - 223.
21. Fuhrmeister, U., Berndt, S.F. (1976): Pathophysiologie, Klinik und Therapie des Hirnödems. Dtsch. Ärztebl. 73, 1601 - 1607.

22. Gaab, M.R., Pflughaupt, K.-W. (1977): Experimentelle und klinische Untersuchungen zur intravenösen Glycerintherapie beim Hirnödem. *Acta Neurochir.* 37, 17 - 31.
23. Gaab, M.R., Heissler, H.E., Haubitz, I., Korn, A., Czech, Th. (1984): Steroide bei Schädel-Hirn-Trauma: Kontroversen und neue Ergebnisse. In: Grumme, Th. (Hrsg.). *Praktische Notfallmedizin 2 - Das Hirnödem.* De Gruyter, Berlin - New York, 115 - 128.
24. Gaab, M.R. (1986): Kortikosteroid-Therapie beim Schädel-Hirn-Trauma? In: W. Walter, W. Krenkel (Hrsg.). *Jahrbuch der Neurochirurgie.* Regensburg & Biermann: Münster, 13 - 30.
25. Gaab, M.R. (1987): Abstracts of international workshop in Bad Reichenhall (FRG) March 16 - 28, 1987. Corticosteroids in neurological and neurosurgical diseases: Steroids and head injury, a new multicenter study. *Rationale and Design*, 30.
26. Gianotta, S.L., Weiss, M.H., Apuzzo, M.L.J., Martin, E. (1984): High-dose glucocorticoides in the management of severe head injury. *Neurosurgery* 15, 497 - 501.
27. Go, K.G., Woudenberg, F., Beekhuis, H., Schut, T., Doorenbos, H. (1971): The effect of cortisone on cold-induced oedema in the rat brain. *Neurochirurgica* 14 (6), 232 - 240.
28. Gobiet, W. (1976): Die Behandlung des akuten traumatischen Hirnödems. *Notfallmedizin* 2, 98 - 103.
29. Gobiet, W. (1982): The effect of high doses of steroids on traumatic brain edema. In: Hartmann, A. and Brock, M. (eds.): *Treatment of cerebral edema.* Springer: Berlin, 94 - 99.
30. van der Gulden, W.J.I., van Hooijdonk, C.L., de Jong, P., und Kremer, A.K. (1975): Versuchstiere und Versuchstechnik, Band 1, Nr. 4. *Veröffentlichungen der Gesellschaft für Versuchstiere*, Basel, 128 - 132.
31. Hall, E.D. (1985): High-dose glucocorticoid treatment improves neurological recovery in head-injured mice. *J. Neurosurg.* 62, 882 - 887.
32. Hartmann, A. (1983): Die medikamentöse Behandlung des Hirnödems. *Nervenarzt* 54, 277 - 293.

33. Hartmann, F.A., Beck, G., and Thorn, G.W. (1933): Improvement in nervous and mental states under cortin therapy. J. Nerv. Ment. Dis. 77, 1 - 21.
34. Hashi, K., Matsuoka, Y., Tanaka, K., Ohkawa, N. (1980): Treatment of cerebral vasospasm with large doses of hydrocortisone. In: Wilkens, R.H. (eds.), cerebral arterial spasm. Williams & Wilkins, Baltimore - London, 611 - 618.
35. Hemmer, R. (1985): Zur Therapie des Hirnödems beim Schädel-Hirn-Trauma. Unfallchirurg 88, 93 - 96.
36. Hench, Ph., Kendall, E.C., Slocumb, H., Polley, H.F. (1949): The effect of a hormone on the adrenal cortex and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. Mayo Clin. Proc. 24, 181.
37. Herrmann, F. (1978): Medikamentöse Therapie beim experimentellen Hirnödem - Eine Untersuchung an Ratten nach Kälte-Hirntrauma. Inaugural-Dissertation, Würzburg.
38. Horeyseck, G. et al. (1985): Dosis-Wirkungsbeziehung verschiedener Glucocorticoide im Endotoxinschock der Ratte: Einfluß auf Überlebenszeiten und Histaminneubildung in verschiedenen Organen. In: Histamin und Histamin-Rezeptor-Antagonisten, eds. A. Doenicke & W. Lorenz. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo, 185.
39. Ishimitsu, H., Matsumoto, A., Takemoto, M., Arimitsu, T., Nishimoto, A. (1980): Effect of various kinds of glucocorticoids on experimental brain edema. No Shinkei Geka 8, 951 - 957.
40. Jane, J.A., Rimel, R.W., Pobereskin, L.H. et al. (1982): Outcome and pathology of head injury. In: Grossman, R.G., Gildenberg, P.L. (eds.): Head Injury: Basic and Clinical Aspects. New York: Raven Press, 229 - 237.
41. Kaiser, H. (1987): Cortisonderivate in Klinik und Praxis, 8. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York.
42. Kendall, E.C. (1971): Cortisone. Scribner, New York.
43. Kerscher-Habbaba, I. (1984): Die Therapie des Hirnödems mit Phenobarbital und Dexamethason im Experiment. Eine Untersuchung an Ratten nach Kälte-Hirntrauma. Inaug.-Diss., Würzburg.

44. Klatzo, I., Wisniewski, H., Steinwall, O., and Streicher, E. (1967): Dynamics of cold injury edema. In: Klatzo, I. and Seitelberger, F. (eds.): Brain Edema. Springer: Wien, 554 - 563.
45. Kobrine, A.J., Kempe, L.G. (1973): Studies in head injury - Part II: Effect of dexamethasone on traumatic brain swelling. Surg. Neurol. 1, 38 - 42.
46. Kostron, H. (1986): Uptake kinetics and receptor binding of glucocorticosteroids in head injury: An experimental study in a rat brain edema model. Neurological Research Vol. 8, 39 - 43.
47. Kretschmer, H. (1983): Möglichkeiten und Grenzen der Intensivtherapie schwerer Schädel-Hirn-Verletzungen. Akt. Traumatol. 13, 139 - 144.
48. Kretschmer, H. (1983): Prognose schwerer Schädel-Hirn-Verletzungen im Kindes- und Jugendalter. Neuropediatrics 14, Vol. 14, 176 - 181.
49. Labhart, A. (1978): Historische Daten. In: Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion, 3. Aufl. Springer, Berlin.
50. Lee, M.C., Mastri, A.R., Waltz, A.G., Loewenson, R.B. (1974): Ineffectiveness of dexamethasone for treatment of experimental cerebral infarction. Stroke 5, 216 - 219.
51. Long, D.M., Hartmann, J.F., French, L.A. (1966): The response of human cerebral edema to glucosteroid administration. Neurol. 16, 521 - 528.
52. Long, D.M., Maxwell, R.E. (1971): The effects of glucosteroids upon cold-induced brain edema: II ultrastructural evaluation. J. Neuropath. Exp. Neurol. 30, 680 - 697.
53. Louhimo, J. (1971): Corticosteroids in haemorrhagic shock. Ann. Chir. Gynaecol. Fenn. 60, 207.
54. McNeil, D.R. (1977): Interactive Data Analysis. John Wiley & Sons, New York.
55. Meinig, G., Aulich, A., Wende, S., and Reulen, H.J. (1976): The effect of dexamethasone and diuretics on peritumour brain edema: Comparative study of tissue water content and CT. In: Papius, H.M. and Feindel, W. (eds.): Dynamics of brain edema. Springer: Berlin, 301 - 305.

56. Meinig, G., Deisenroth, K. et al. (1986): Dosis-Wirkungs-Beziehung von Dexamethason bei Kälteläsion-induziertem Hirnödem der Ratte. In: W. Walter, W. Krenkel (Hrsg.). Jahrbuch der Neurochirurgie. Regensburg & Biermann, Münster, 179 - 191.
57. Neumüller, O.-A. (1983): Römpfs Chemie-Lexikon, 8. Auflage. Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart, 1995 - 1996.
58. Neunzig, H.-P., Kunze, K. (1987): Klinik und Prognose nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma. Fortschr. Neurol. Psychiat. 55, 223 - 230.
59. Norris, J.W. (1976): Steroid therapy in acute cerebral infarction. Arch Neurol. 33, 69 - 72.
60. Patten, B.M., Mendell, J., Bruun, B., Curtin, W., Carter, S. (1972): Double-blind study of the effects of dexamethasone on acute stroke. Neurology 22, 377 - 383.
61. Reulen, H.J., Hadjidimos, A., and Hase, U. (1973): Steroids in the treatment of brain edema. In: Schürmann, K., Brock, M., Reulen, H.J., and Voth, D. (eds.): Advances in Neurosurgery, Vol. 1. Springer: Berlin, 92 - 105.
62. Reulen, H.J. and Kreysch, H.G. (1973): Measurement of brain tissue pressure in cold-induced cerebral oedema. Acta Neurochir. 29, 29 - 40.
63. Reulen, H.J., Graham, R., Fenske, A., Tsuyuma, M., Klatzo, I. (1976): The role of tissue pressure and bulk flow in the formation and resolution of cold-induced edema. In: Dynamics of Brain Edema (eds.: H.M. Pappius, W. Feindel). Berlin - Heidelberg - New York, 103 - 112.
64. Sachs, L. (1968): Statistische Auswertungsmethoden, 1. Auflage. Springer-Verlag Berlin - Heidelberg, 421.
65. Schilling, L. (1983): Wirkung von Di-Natrium-Dexamethason-Phosphat und Di-Natrium-Triamcinolon-Acetonid-Phosphat auf das Hirnödem nach Kälteläsion. Inaugural-Dissertation, Mainz.
66. Singbartl, G. (1987): Die Akutversorgung von neurotraumatisierten Patienten durch den Notarzt. Der Notarzt 3, 112 - 119.

67. Sollmann, W.-P. et al. (1985): Behandlungsergebnisse von schweren Schädel-Hirn-Traumen mit und ohne Dexamethason-Therapie. Neurochirurgie 28, 46 - 50.
68. Steudel, W.J., und Gran, H. (1984): Einfluß von Methylprednisolon und Dexamethason auf die Prognose und das EEG bei schweren Schädelhirnverletzungen. Neurochirurgie 27, 111 - 114.
69. Tukey, John W. (1977): Exploratory Data Analysis. Addison Wesley Publishing Company, Reading, Mass.
70. Vargish, T. et al. (1977): Dose-response relationship in steroid therapy for hemorrhagic shock. Am. Surg. 43, 30.
71. Vester, J.C. (1987): 2. Zwischenbericht (Stand Juli 1987) der kontrollierten, randomisierten und doppelblinden Multicenter-Studie: "Schädel-Hirn-Trauma / Dexamethason". Pharmadesign - München, 5 - 6.
72. Wallenfang, Th., Reulen, H.J., and Schürmann, K. (1982): Clinical use of steroids in cerebral abscesses. In: Hartmann, A. and Brock, M. (eds.): Treatment of Cerebral Edema. Springer: Berlin, 115 - 131.

L e b e n s l a u f

- 10.11.1948 Geburt in Kassel als Sohn des Rechtsanwaltes
und Notars Dr. jur. Carl Dörge und dessen
Ehefrau Ruth, geb. Froelich
- 01.04.1955 Einschulung in die Volksschule Herkuleschule
in Kassel
- 1958 Umzug und Umschulung nach Hedemünden
- 1960 - 1969 Besuch des Gymnasiums für Jungen, Hann.Münden
- 19.05.1969 Reifeprüfung
- 01.10.1969 Beginn Betriebswirtschaftsstudium an der
Universität Göttingen
- 1970 - 1973 Ausbildung und Abschluß als Bankkaufmann
bei der Landeskreditkasse Kassel
- 01.10.1973 Beginn Medizinstudium an der Universität Köln
- 01.04.1974 Fortsetzung des Medizinstudiums an der
Universität Göttingen
- 03.11.1981 Abschluß des Medizinstudiums mit dem dritten
Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 16.11.1981 Erteilung der Approbation als Arzt
- 01.12.1981 Assistenzarzt in der Werraklinik der BfA
in Bad Sooden-Allendorf
- 01.07.1982 Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung
des Krankenhauses Witzenhausen
- 01.10.1982 Vorbereitungszeit für die Kassenärztliche
Tätigkeit in der Praxis Dr. Muschawek, Gimte
- 01.07.1983 Gründung einer Arztpraxis in Hedemünden
- 07.01.1985 Übernahme einer Arztpraxis in Lohne
- 31.12.1985 Eheschließung mit der Krankenschwester
Anni Dörge, geb. Hawel

